



(21)申請案號：108127793

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 05 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/437 (2006.01)

A61K9/16 (2006.01)

A61P7/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/08/03美國62/714,182

(71)申請人：美商 P T C 治療公司 (美國) PTC THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：達利 曼達 V DALI, MANDAR V. (US)；烏丁 艾克 納席爾 UDDIN, AKM
NASIR (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：12 共 133 頁

(54)名稱
生物可利用口服劑型

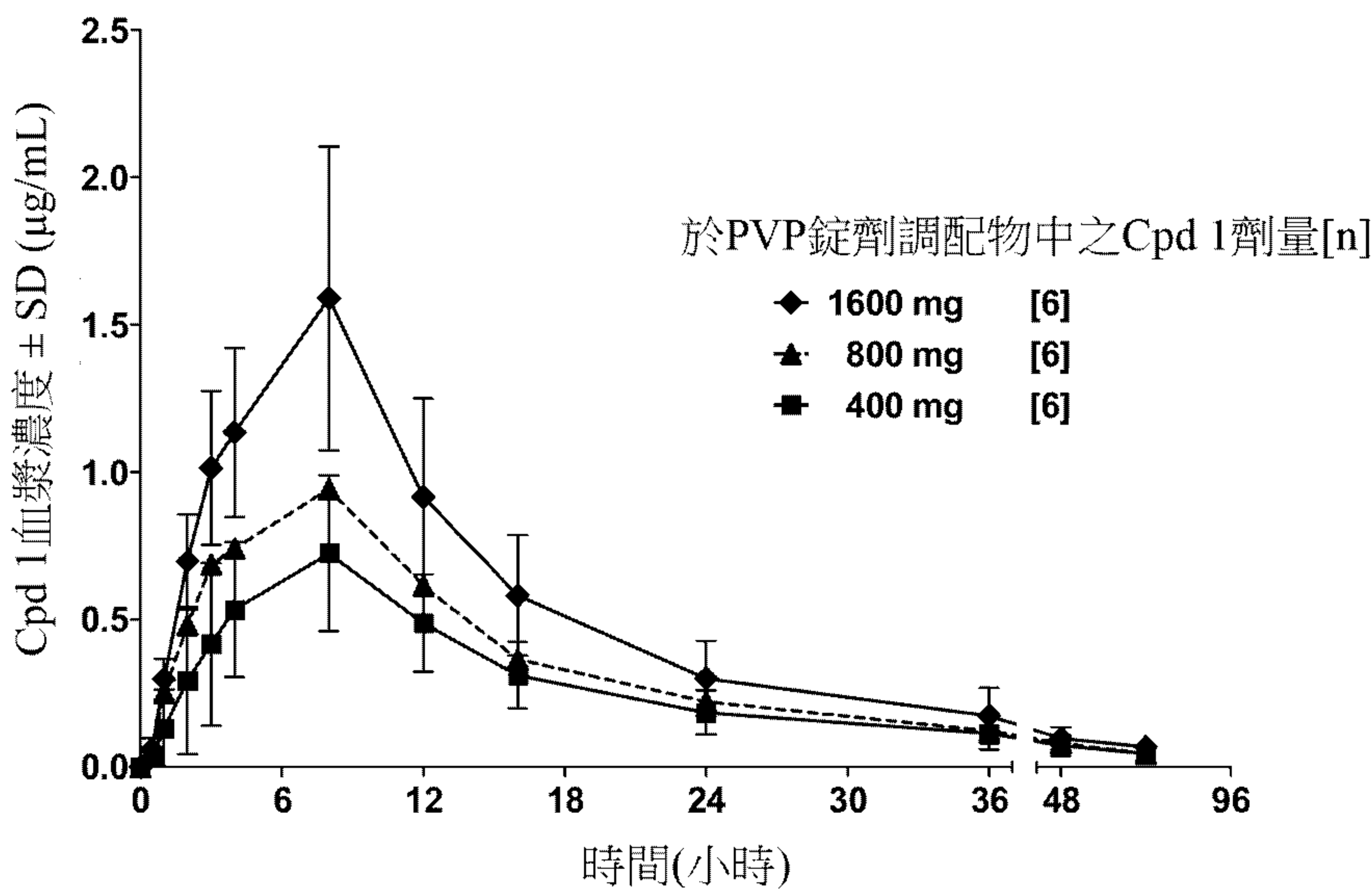
(57)摘要

本發明係關於具有增加之劑量負載及改良之溶解度而較少受到食物影響的生物可利用醫藥組合物。

The invention relates to bioavailable pharmaceutical compositions having increased dose loading and improved dissolution less subject to a food effect.

指定代表圖：

符號簡單說明：
無



【圖11】



202019414

【發明摘要】

【中文發明名稱】

生物可利用口服劑型

【英文發明名稱】

BIOAVAILABLE ORAL DOSAGE FORMS

【中文】

本發明係關於具有增加之劑量負載及改良之溶解度而較少受到食物影響的生物可利用醫藥組合物。

【英文】

The invention relates to bioavailable pharmaceutical compositions having increased dose loading and improved dissolution less subject to a food effect.

【指定代表圖】

圖11

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

生物可利用口服劑型

【英文發明名稱】

BIOAVAILABLE ORAL DOSAGE FORMS

【技術領域】

【0001】 本發明描述適用於醫藥組合物中之一種形式之親脂性化合物，及一種用該形式之化合物形成諸如噴霧乾燥中間體之固體分散體之方法。本發明亦描述該固體分散體用以提供生物可利用口服劑型之用途，該生物可利用口服劑型具有增加之劑量負載及改良之溶解度而較少受到食物的影響。

【先前技術】

【0002】 經口投與治療劑之生物可利用性是指藥劑在人體中吸收且於目標部位(例如細胞及其類似物之中或之上)變成可利用之活體內標靶(例如用於相互作用或複合作用及其類似作用)之程度。為使治療劑具有生物可利用性，治療劑一般需要相對於投與之劑量具有一定的水溶性，因此，希望該藥劑與可溶於脂肪(親脂性)相比更可溶於水(親水性)。一般而言，親脂性藥劑在水中溶解不佳。因此，在其他因素中，藥劑之親脂性程度決定藥劑之生物可利用性。

【0003】 因而，在此項技術中仍持續需要且市場仍不斷需求適用於特定藥劑之易於給藥、具有增加之劑量負載及改良之溶解度及生物可利用性的醫藥組合物。

【發明內容】

【0004】 本文涵蓋具有本文所闡述式(I)之一種形式之親脂性化合物，稱為4-氯苯基(S)-6-氯-1-(4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸酯(「化合物1」)。

【0005】 在一個態樣中，化合物1之形式呈非晶形式。

【0006】 在另一態樣中，化合物1之形式為結晶形式。

【0007】 描述該形式之化合物1在製備固體分散體中之用途，該固體分散體係諸如包含非晶形式之化合物1及聚合物之噴霧乾燥中間體，其中所用聚合物為親水性聚合物。

【0008】 在一個態樣中，所用聚合物為聚乙烯吡咯啉酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP)或羥基丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC)。

【0009】 在一個態樣中，用於製備噴霧乾燥中間體之化合物1之形式為非晶形式。在一個態樣中，用於製備中間體之化合物1之形式為結晶形式。

【0010】 亦涵蓋一種用於製備固體分散體之方法，該固體分散體係諸如包含非晶形式之化合物1及聚合物之噴霧乾燥中間體。

【0011】 在一個態樣中，該方法包括使化合物1及聚合物共同溶解於溶劑系統中以形成液體分散液，隨後移除溶劑。

【0012】 在一個態樣中，所形成之中間體係固體分散體。

【0013】 在一個態樣中，溶劑藉由噴霧乾燥移除。在另一態樣中，當獲得噴霧乾燥中間體時，形成非晶形式之化合物1。

【0014】 亦描述噴霧乾燥中間體在醫藥組合物中之用途，該醫藥組合物包含噴霧乾燥中間體與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑之緊密混雜

物以提供生物可利用口服劑型。

【0015】 在另一態樣中，中間體係包含非晶形式之化合物1及親水聚合物之噴霧乾燥中間體。在另一態樣中，親水聚合物係PVP或HPMC。在另一態樣中，PVP係聚乙烯吡咯啉酮K-30 (PVP K-30)。在另一態樣中，HPMC係HPMC E5。

【0016】 在一個態樣中，劑型係口服固體劑型。在另一態樣中，口服劑型係錠劑。在另一態樣中，口服劑型係膠囊。

【0017】 亦描述生物可利用口服劑型在基於重量之給藥方案中之用途，其中該給藥方案維持目標血漿濃度。

【0018】 亦描述生物可利用口服劑型在固定給藥方案中之用途，其中該方案維持目標血漿濃度。

【0019】 亦描述投與口服劑型與食物以增強生物可利用性。

【0020】 因此，本申請案提供具有增加之劑量負載及改良之溶解性的醫藥組合物。

【圖式簡單說明】

【0021】

圖1以時間函數展示在各種聚合物及賦形劑組合下各種劑量負載量之經囊封之噴霧乾燥中間體(SDI)之乾燥摻合調配物於含有0.1N HCl之1.5%十二烷基硫酸鈉(SDS)中的溶解速率。

圖2以時間函數展示在各種聚合物及賦形劑組合下各種劑量負載量之經囊封之SDI之乾燥摻合調配物於兩種不同體積之溶解流體中之含有0.1N HCl之1.5% SDS中的比較性溶解速率。

圖3以時間函數展示臨床前活體內口服生物可利用性藥物動力學動物

研究中測試之經囊封之SDI之乾燥摻合調配物之劑量標準化血漿濃度。

圖4以時間函數展示在臨床前活體內口服生物可利用性藥物動力學動物研究中錠劑及膠囊調配物中所用之SDI之劑量標準化血漿濃度。

圖5以時間函數展示在臨床前活體內藥物動力學食物影響動物研究中之餵飼動物中錠劑及膠囊調配物中所用之SDI之劑量標準化血漿濃度。

圖6以時間函數展示在臨床前活體內藥物動力學食物影響研究中之禁食動物中錠劑及膠囊調配物中所用之SDI之劑量標準化血漿濃度。

圖7以時間函數展示在臨床前活體內藥物動力學食物影響研究中之餵飼及禁食動物中錠劑及膠囊調配物中所用之SDI之平均血漿濃度。

圖8以時間函數展示活體內藥物動力學食物影響臨床研究之第1階段的脂質膠囊調配物之平均血漿濃度。

圖9以時間函數展示活體內藥物動力學食物影響臨床研究中之餵飼及禁食個體中脂質膠囊調配物之平均血漿濃度。

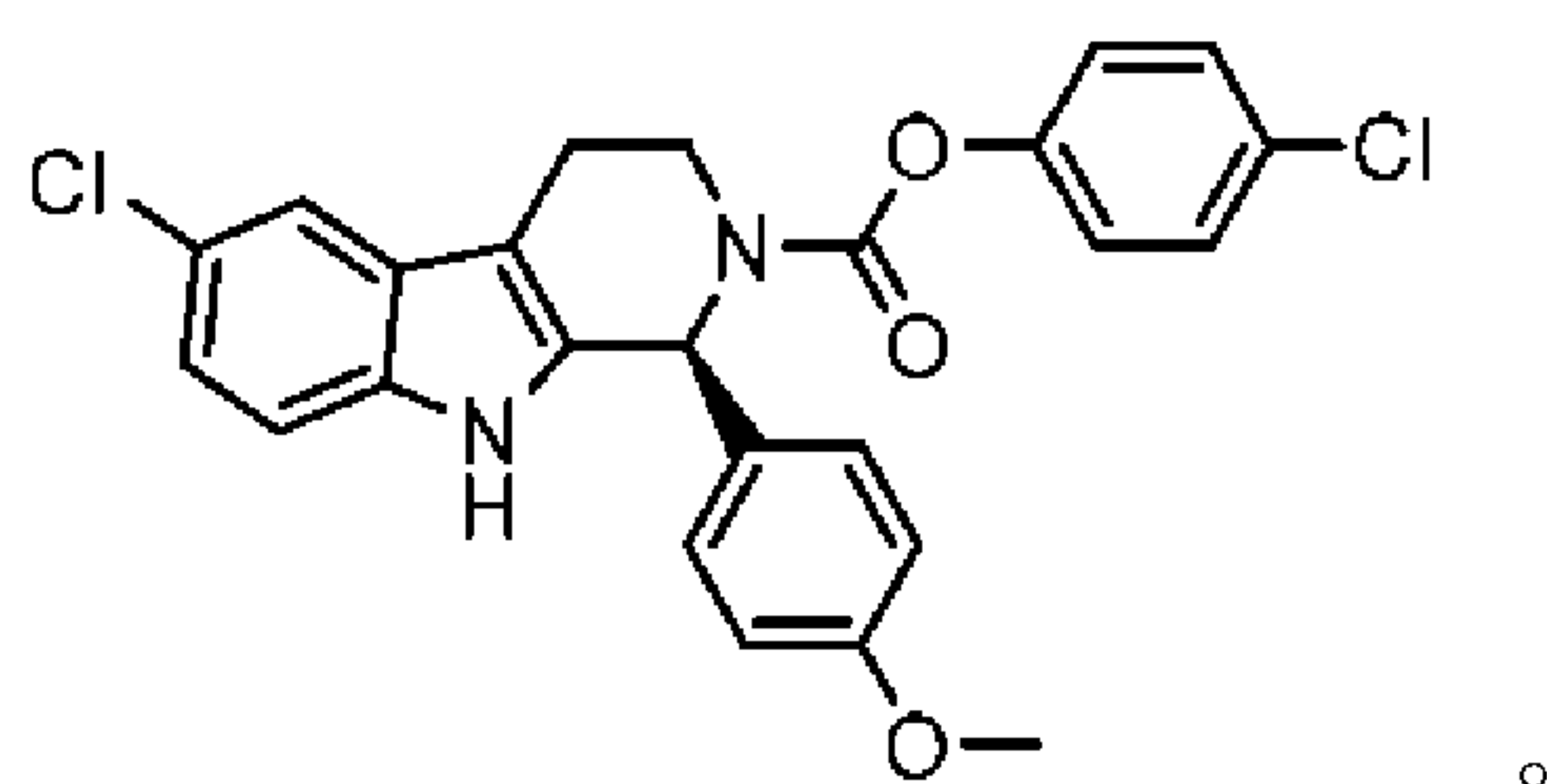
圖10以時間函數展示活體內藥物動力學食物影響臨床研究中脂質膠囊調配物及PVP錠劑調配物之平均血漿濃度。

圖11以時間函數展示活體內藥物動力學食物影響臨床研究中投與劑量400 mg、800 mg及1000 mg之PVP錠劑調配物之後獲得之平均化合物1(「Cpd 1」)血漿濃度。

圖12以時間函數展示活體內藥物動力學食物影響臨床研究中之餵飼及禁食個體中劑量400 mg及1000 mg之PVP錠劑調配物下之平均血漿濃度。

【實施方式】

【0022】 本文涵蓋一種形式之化合物(化合物I)，其具有式(I)：



【0023】 在一個態樣中，化合物1呈非晶形式。

【0024】 在另一態樣中，化合物1之形式為結晶形式。

【0025】 描述化合物1在製備固體分散體中之用途，該固體分散體係諸如包含非晶形式之化合物1及聚合物之噴霧乾燥中間體，其中所用聚合物為親水性聚合物。

【0026】 在一個態樣中，所用聚合物係PVP或HPMC。在另一態樣中，PVP係PVP-K30。在另一態樣中，HPMC係HPMC E5。

【0027】 在一個態樣中，用於製備中間體之化合物1之形式為非晶形式。在另一態樣中，用於製備中間體之化合物1之形式為結晶形式。

【0028】 亦涵蓋一種用於製備固體分散體之方法，該固體分散體包含非晶形式之化合物1及聚合物。

【0029】 在另一態樣中，該方法包括使化合物1及聚合物共同溶解於溶劑系統中以形成液體分散液，接著移除溶劑。

【0030】 在另一態樣中，所形成之中間體係固體分散體。

【0031】 在另一態樣中，溶劑藉由噴霧乾燥移除。在另一態樣中，當獲得噴霧乾燥中間體時，形成非晶形式之化合物1。

【0032】 在另一態樣中，中間體係包含非晶形式之化合物1及親水聚合物之噴霧乾燥中間體。在另一態樣中，親水聚合物係PVP或HPMC。在另一態樣中，PVP係聚乙炔吡咯啉酮K-30 (PVP K-30)。在另一態樣中，HPMC係HPMC E5。

【0033】亦描述噴霧乾燥中間體在醫藥組合物中之用途，該醫藥組合物包含噴霧乾燥中間體與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑之緊密混雜物以提供生物可利用口服劑型。

【0034】在另一態樣中，口服劑型係錠劑。

【0035】亦描述生物可利用口服劑型在基於重量或固定劑量之給藥方案中之用途，其中該給藥方案維持目標血漿濃度。

定義

【0036】如本文所用，術語「(多個)共晶體」係指在晶體內具有兩個或更多個不同分子組分之晶體，通常係指大分子晶體，該等組分包含本文提供之化合物及一或多種適合的醫藥學上可接受之無毒相對離子。

【0037】如本文所用，術語「化合物1」係指本文所述之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之多晶形式或非晶形式。在某些態樣中，該等術語係指式(I)之多晶形物。在某些態樣中，該等術語係指式(I)之非晶形式。製造化合物1之方法提供於國際申請案第WO 2005/089764號中。

【0038】本文提供之化合物1進一步描述於美國專利7,601,840 (具有相應國際申請公開案號WO2005/089764)、美國專利7,767,689 (具有相應國際申請公開案號WO2006/113703)、國際申請公開案第WO2010/138758號；美國專利8,076,352 (具有相應國際申請公開案號WO2008/127715)；美國專利8,076,353；美國專利8,367,694；美國公開案第2010/0158858號 (具有相應國際申請公開案號WO2008/127714)中；其各自以全文引用的方式併入本文中。如本文所用，在將化合物投與具有本文所述病狀之個體之情況下，術語「有效量」係指產生有益或治療作用之化合物之量。在特定態樣中，化合物之「有效量」係指足以達到以下作

用中之至少一者、兩者、三者、四者或更多者的化合物之量；(i)減輕或改善與本文所述病狀相關之一或多種症狀之嚴重程度；(ii)減少與本文所述病狀相關之一或多種症狀之持續期間；(iii)預防腫瘤或與本文所述病狀相關之一或多種症狀之復發；(iv)消退本文所述病狀及/或與其相關之一或多種症狀；(v)減少個體住院；(vi)減少住院時間；(vii)增加個體之存活率；(viii)抑制本文所述病狀及/或與其相關之一或多種症狀之進展；(ix)增強或改良其他療法之治療作用；(x)在手術前減輕白血病增殖；(xiv)根除、移除或控制白血病增殖；(xv)減小白血病增殖率；(xvi)降低死亡率；(xvii)增加患者之無腫瘤存活率；(xviii)增加無進展存活率；(xix)增加緩解之患者數目；(xx)降低住院率；(xxi)如藉由熟習此項技術者可獲得之習知方法所量測，在投與標準療法之後腫瘤尺寸得以保持且不增加或較少增加，該等習知方法係諸如磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、動態對比增強之MRI (DCE-MRI)、X射線、計算機斷層(CT)掃描、正電子發射斷層掃描或其他成像模式；(xxii)預防本文所述病狀或與其相關之一或多種症狀之展或發作；(xxiii)增加患者緩解之時間；(xxiv)減少與本文所述病狀相關之一或多種症狀之數目；(xxv)增加具有本文所述病狀之患者之無症狀存活率；(xxv.i)增加具有本文所述病狀之患者之無病存活率；(xxvi)降低具有本文所述病狀之個體之血漿、血清或其他生物流體中循環DHODH (二氫乳清酸去氫酶)之濃度；(xxvii)減少具有本文所述病狀之個體之血液中循環腫瘤細胞(circulating tumor cell, CTC)；(xxvii.i)減少具有本文所述病狀之個體之血液中與腫瘤細胞相關之循環DNA或RNA；(xxviii)降低具有本文所述病狀之個體之生物樣本(例如血漿、血清、尿液、腦脊髓液(CSF))或其他生物流體中DHODH之濃度；

(xxviii)預防手術後之腫瘤血管結構；(xxix)改良神經功能，例如聽覺、平衡、耳鳴或視覺；(xxx)抑制或減少DHODH之病理性製造；(xxxi)穩定化或減輕個體中之瘤周發炎或水腫；(xxxii)降低生物樣本(例如血漿、血清、大腦脊髓液、尿液或任何其他生物流體)中DHODH或其他血管生成或發炎介體(例如細胞介素或介白素)之濃度；(xxxiii)抑制或減少腫瘤代謝或灌注；(xxxiv)抑制或減少血管生成或血管形成；(xxxv)如藉由此項技術中熟知之方法(例如藉由症狀或生活品質調查表)所評定，改良生活品質。在特定態樣中，化合物之「有效量」係指以下指定之化合物之量。

【0039】 如本文所用，術語「老年人」係指65歲或更大年齡之人類。

【0040】 如本文所用，術語「中年人」係指30歲與64歲之間的人類。

【0041】 如本文所用，術語「成年人」係指18歲或更大年齡之人類。

【0042】 如本文所用，術語「孩子」係指1歲至18歲之人類。

【0043】 如本文所用，術語「幼兒」係指1歲至3歲之人類。

【0044】 如本文所用，術語「嬰兒」係指新生兒至1歲人類。

【0045】 如本文所用，術語「親水性聚合物」係指含有諸如羥基之親水性基團的重複單體之有機聚合物。在本文所述之本發明之情形下，聚合物之長度與相關黏度關聯，亦即具有較高分子量之聚合物趨於更黏稠。對於在製備包含該形式之化合物及聚合物之中間體中之用途，適用的聚合物之長度受黏度限制。所選聚合物具有低黏度，且可具有一些界面活性劑特性；亦即，聚合物具有降低表面張力或與疏水性與親水性物質之相互作用

用之能力。在本文之情形下，聚合物具有增強之兩親媒性特徵之能力可藉由存在一或多種界面活性劑增強。因此，在化合物及存在視情況選用之賦形劑之情況下，平衡所選聚合物之特性以確保克服化合物粒子之水不溶親脂性質，但避免纖維聚集及形成。

【0046】 如本文所用，術語「本文所述病狀」係指急性骨髓白血病 (acute myeloid leukemia, AML)，包括能夠受DHODH抑制影響之急性骨髓細胞性白血病、急性骨髓性白血病、急性顆粒球性白血病及急性非淋巴球性白血病。亦係指發炎疾病，包括(但不限於)類風濕性關節炎及多發性硬化症。如本文所用，術語「個體」及「患者」可互換使用，以指針對本文所述病狀進行治療之個體。在一特定態樣中，個體係人類。

【0047】 如本文所用，術語「療法(therapies/therapy)」可指可用於預防、治療、處理或改善本文所述病狀或病症或其症狀(例如本文所述病狀；病狀或與其相關之症狀或病狀)之任何(多個)方案、(多種)方法、組合物、調配物及/或(多種)藥劑。在某些態樣中，術語「療法(therapies/therapy)」係指適用於治療、處理、預防或改善本文所述病狀或病症或其症狀(例如本文所述與其相關之症狀或病狀；病狀或本文所述與其相關之症狀或病狀)之生物療法、支持療法及/或其他療法。在某些態樣中，術語「療法」係指除化合物或其醫藥組合物外之療法。在特定態樣中，「其他療法(additional therapy/additional therapies)」係指除使用化合物或醫藥組合物治療外之療法。

【0048】 如本文所用，在製造本文所述DHODH之情況下，術語「病理」、「病理性」或「病理誘發」係指該等術語涵蓋藉由腫瘤細胞或腫瘤環境中之其他細胞以致癌性轉化誘發之方式表現DHODH。在另一態樣

中，該等術語涵蓋DHODH在慢性或創傷性發炎病症中之表現。在另一態樣中，響應於環境刺激，該等術語亦涵蓋錯誤調節或過度製造DHODH之細胞。適當時，DHODH之表現支持發炎、血管生成及腫瘤生長。藉由化合物抑制或減少DHODH之病理性製造可在如本文所述之細胞培養物及/或動物模型、腫瘤組織勻漿、血液樣品、尿液樣品、CSF及其類似物中進行評定。

【0049】 如本文所用，術語「約」意謂既定值周圍之範圍，其中所得值與明確所述之值大體上相同。在一個態樣中，「約」意謂在既定值或範圍之25%內。舉例而言，片語「約70重量%」至少包含52重量%至88重量%之所有值。在另一態樣中，術語「約」意謂在既定值或範圍之10%內。舉例而言，片語「約70重量%」至少包含63重量%至77重量%之所有值。在另一態樣中，術語「約」意謂在既定值或範圍之7%內。舉例而言，片語「約70重量%」至少包含65重量%至75重量%之所有值。

【0050】 濃度、量、百分比及其他數值在本文中可範圍格式來呈現。應理解，此類範圍格式僅係出於便利及簡潔目的而使用，且應以靈活方式解釋為不僅包括如該範圍之界限所明確敘述之數值，且亦包括該範圍內所涵蓋之所有個別數值或子範圍，如同各數值及子範圍被明確敘述一樣。

【0051】

1. 調配物

經口投與治療劑之生物可利用性根據生物醫藥分級系統(Biopharmaceutical Classification System, BCS)分類，一種由美國食品和藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)提供之將藥物

物質基於其水溶性及腸滲透性進行分類之指導。此系統估計溶解、溶解性及滲透性因素對口服藥物吸收之作用。此等因素對口服藥物吸收之作用十分重要，因為在美國及歐洲，85%之最暢銷藥物係經口投與。根據BCS系統，BCS第I類藥物係高度可滲透及可溶解、以通常高於分泌速率之吸收速率充分吸收之彼等藥劑。BCS第II類藥物高度可滲透，但具有低溶解性，且生物可利用性受水溶性或溶解速率中之任一者或兩者限制。在一些情況下，BCS第II藥劑之活體內生物可利用性與活體外溶解速率之間可具有相關性。BCS第III類藥物高度可溶解，但具有低滲透性。儘管藥物可快速溶解，但吸收相反亦可受滲透率限制。若調配物不改變滲透性或胃腸(GI)傳輸時間，則可適用第I類準則。BCS第IV類藥物具有低滲透性及溶解性以及不良生物可利用性，在整個腸黏膜上不充分吸收抑或具有高度可變的吸收。基於質量平衡或與靜脈內參考劑量相比，BCS類別邊界在最高劑量濃度在1至7.5之pH值範圍上可溶於小於250 mL水時界定藥物為高度可溶解，且在確定人類中之吸收程度為大於90%投與之劑量時界定為高度可滲透。當在30分鐘內使用USP設備I或II有大於85%之標記量之藥物物質溶解時藥品視為快速溶解於小於900 mL體積之緩衝溶液中。

【0052】 BCS II藥劑之不良溶解性及所得不良生物可利用性成為顯著醫藥進展挑戰，因為水溶性不佳的藥劑趨於在吸收至循環中之前即自胃腸道排除。因為BCS II藥劑於胃及胃腸道中之溶解不佳，所以其亦趨於視食物存在或不存在而展示其生物可利用性及所得血漿濃度之顯著差異(在本文中一般稱為「食物影響」)，亦即當藥劑經口投與時不論個體係餵飼或禁食狀態。

【0053】 舉例而言，在膳食之後投與藥劑時，藥劑之吸收可顯著高

於投與之前個體尚未進食時。不受理論束縛，餵飼或禁食狀態之不同吸收藥物動力學可歸因於親脂性化合物在脂肪中之較高溶解性或由因食物攝入而分泌之膽汁鹽輔助之溶解中之任一者或兩者。儘管此藥物動力學作用在食物不存在下可降至最低，但在食物存在下藥劑之所得血漿濃度可高於預計血漿濃度。對於具有窄治療性及毒性窗口之藥物，不需要此考量。相反，在食物不存在下，可能達不到所需治療性血漿濃度。因此，食物影響為BCS II藥劑之FDA批准提供顯著管理障礙，且必須在早期藥物開發中解決。

【0054】 理想地，為使食物影響降至最低、保持恆定的血漿含量且獲得所需治療作用，BCS II藥劑之調配物必須增強親脂性藥劑之水溶性且必須使食物影響降至最低。經設計以增強BCS II藥劑之水溶性的調配方法可涉及組合醫藥學上可接受之有機溶劑或共溶劑、界面活性劑及調節pH條件。儘管存在此類調配物之實例，但其通常具有一些關於胃耐受性之缺點。

【0055】 此外，視調配物平衡藥劑之親脂性與對親水性需求之能力而定，傳統調配物通常不可在便於經口投與之劑型中容納足夠量(劑量負載)之藥劑。舉例而言，個體可需要消耗多個單元之劑型以獲得提供所需治療作用之親脂性藥劑之血漿濃度。具有此類型限制之調配物因此不符合所需給藥方案。

【0056】 增加親脂性藥劑之溶解性的若干技術除提昇配方之外亦包括鑑別且選擇更可溶的藥劑之多晶形物、水合物或鹽。

【0057】 其他技術包括使用粒度減小(亦即微米尺寸化或奈米粒子系統)以增加與介質接觸之溶解固體的分子表面積，因此加速溶解及潛在的

生物可利用性。微米尺寸化及其他粒子工程改造方法可包括精細研磨結晶形式之藥劑、自溶液沈澱極精細形式之藥劑或藉由自溶液噴霧乾燥或冷凍乾燥藥劑形成較小粒子或非晶形式。某些尺寸減小技術會更大程度減小天然產生或微米化粒度之藥劑，從而產生小於原始粒子1000倍之奈米粒子。某些其他技術將藥劑塗佈於小顆粒上以形成分散體。

【0058】亦存在基於使用溶劑系統之溶解方法，藉此助溶劑將BCS II藥劑「拖曳」至溶液中且增加藥劑與水性介質之混溶性。熟習此項技術者已知之此等及其他技術可與不同結晶形式之藥劑(例如非晶形式)或共熔混合物組合以減少溶解之熱力學障壁。

【0059】儘管此等溶解技術集中於藥劑之結構、結晶形式及粒度，但其在製造生物可利用口服劑型中之效用視與醫藥調配物中藥劑與賦形劑之分子相互作用相關之多個因素而定。藥劑相關因素對此等溶解技術之效用的作用需要進行大量評估，通常展示該等技術單獨有時可不足以獲得在最終調配物中提供或改良令人滿意的溶解性及劑量負載的所需結果，或可銷售性之折衷結果係可獲得之所有結果。

【0060】舉例而言，此等技術在獲得所需溶解性改良結果中之常見問題係在形成具有降低之粒度的藥劑之後，極小粒子之物理特性使其趨於聚結於一起且妨礙粉末流動。儘管BCS II藥劑之溶解性可因降低之粒度而增加，但鬆散形式之藥劑的便利及實際可用性低。但許多技術中最常用於該領域中以減少或防止聚結之一種技術，塗佈粒子，會添加另一步驟至調配過程中。

【0061】用以在不使用微米尺寸化或奈米粒子下增加BCS II藥劑之表面積且因此提供或改良藥劑之溶解性的替代方法為製造藥劑於適合的高

分子量水溶性聚合基質中之固體分散體。固體分散體含有至少兩種組分：基質及處於基質內之活性劑之分子分散體。藥劑(呈結晶或非晶形粒子形式，視情況微米化或奈米粒子)均勻分散於聚合物基質內。此類調配物在不可溶藥劑與水性介質(例如GI液)之間提供溶解性橋且在暴露於介質時改良藥劑之溶解特性。

【0062】 不受理論束縛，當藥劑均勻分散於基質內時，水溶劑與藥劑之間的分子相互作用改良藥劑之溶解性。非限制性地，固體分散體可以物理方式分類為共熔混合物、固體溶液、玻璃溶液或懸浮液、於玻璃態或結晶載劑中之非晶形沈澱物、複合物、不同系統之複合形式或組合。另外，固體分散體劑型可使用向中熟知之各種技術調配，諸如藉由將藥劑及聚合物共同溶解於溶劑中，接著噴霧乾燥、噴霧凝結、蒸發、固化或微波、摻合及直接壓製、在升高但非熔融的溫度下機械混雜、濕式粒化、擠壓球形化、熔體融合、熱熔擠壓及其類似技術。

【0063】 在適當選擇一或多種聚合物之情況下，BCS II藥劑與所得調配物之溶解性可顯著增加。通常使用諸如(但不限於)聚乙烯吡咯啉酮(PVP)之聚合物以與藥劑形成聚合基質

【0064】 製備固體分散體之典型方法包括使聚合物及藥劑共同溶解於溶劑中。材料可形成懸浮或不飽和混合物或飽和或過飽和基質-溶劑混合物。接著移除溶劑以留下藥劑及作為基質之聚合物的複合混合物。非限制性地，溶劑移除方法包括沈澱、冷凍乾燥、真空乾燥或噴霧乾燥。然而，鑑別有效溶解藥劑及基質之常見溶劑或溶劑系統需要進行大量評估。

【0065】 舉例而言，若聚合物及藥劑之化學要求需要用以共同溶解其之溶劑的量較大，則移除溶劑之過程昂貴且不切實際。儘管可發現適合

體積的適合溶劑，但調配者視為適合的彼等溶劑FDA可認為有毒，由此使得其醫藥用途不切實際。或者，使用界面活性劑及助溶劑以減少所用溶劑之量可導致劑型中之藥劑負載不足及界面活性劑之濃度高。調配物之此類變化之特性最佳的是在商業上不可行，或耐受不佳，或甚至最糟糕的是有毒。

【0066】 儘管固體分散技術已用以改良多種用於醫藥用途之市售BCS II藥劑之溶解性，但對固體分散調配物之需求阻礙有效實施該技術之能力，該等固體分散調配物若在基質形成之後呈溶液形式以及呈固態則在聚合物基質與藥劑之間形成物理及化學穩定混合物。

【0067】 舉例而言，極性聚合基質可增強溶解度，但當極性聚合物與親脂性藥劑共同溶解時，材料本身可易於發生相分離。若極性聚合物亦具有吸濕性，則此趨勢可被放大。兩種情況之結果係物理穩定性降低。相反，防止藥劑在基質內發生相變化之穩定基質需要低分子移動性。提供低分子移動性之聚合物通常具有高分子量，由此增加了尋找用於藥劑與聚合物之常見溶劑的困難。若使用極性較小的聚合物製造基質以更易於尋找常見溶劑，則可損害溶解速率。此外，十分需要尋找最佳固體分散調配物與可行的市售製造方法之組合。

【0068】 儘管經過了多年的研究及開發且儘管其理論上有前景，但固體分散方法之實際應用仍受需要使用試誤法以開發用於特定藥劑之特定基質所限制，此係因為不能科學地理解在形成聚合基質中藥劑與聚合物之相互作用。另外，構建此類調配物之許多要求彼此不相容，包括BCS II藥劑之低吸濕性與聚合物具有高吸濕性之組合、需要快速溶解同時維持藥劑-聚合物基質之長期物理及化學穩定性、當按比例擴大固體分散體時需要

易於工業製造。

【0069】 舉例而言，國際專利公開案WO2005/084639描述含有具有低口服生物可利用性之II類藥物以及共同溶解於常見溶劑中之疏水性聚合物的調配物，其中溶液形成為小固體粒子且分散於聚合基質中。生物可利用性之增強經由由於穩定的微米尺寸化而增加溶解動力學及在胃腸道中自聚合物快速釋放進行。

【0070】 在另一實例中，美國專利公開案US2009/0098200描述包含分散及特徵化於聚合物基質中之可溶性不佳之生物活性化合物的固體分散體，該聚合物基質可包含多於一種聚合物。

【0071】 儘管已提出多種不同方法以製備可溶性不佳之藥劑的調配物，使用所提出之調配物中之任一者的可行性需要針對各藥劑進行大量評估。

【0072】 因此，在此項技術中仍持續需要且市場不斷需求易於給藥、具有增加之劑量負載及改良之溶解度以減少食物影響之適用於特定藥劑之醫藥組合物。

【0073】 調配物可使用由視為安全且有效的材料構成之醫藥學上可接受之載劑製備，且可向個體投與而不產生不良生物學副作用或不合需要之相互作用。

【0074】 如本文所用，術語「載劑」係指除活性成分外之醫藥學調配物中所存在之所有組分，且包括(但不限於)稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、崩解劑、穩定劑、界面活性劑、著色劑或填充劑。

【0075】 固體分散體，諸如本文提供之噴霧乾燥之化合物1之中間體，可以製劑之習知形式向患者經口或非經腸投與，該製劑之習知形式係

諸如膠囊、微膠囊、錠劑、顆粒、粉末、糖衣錠、丸劑、栓劑、懸浮液及糖漿。適合的調配物可藉由通常採用之方法使用習知有機或無機添加劑製備，該等添加劑係諸如選自以下之賦形劑：填充劑或稀釋劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、調味劑、防腐劑、穩定劑、懸浮劑、分散劑、界面活性劑、抗氧化劑或增溶劑。

【0076】 在一個態樣中，本文提供之噴霧乾燥之化合物1之中間體使用膠囊劑型組合物經口投與，其中膠囊含有本文提供之噴霧乾燥之化合物1之中間體且有或無其他載劑、賦形劑或媒劑。膠囊可藉由混合本文提供之噴霧乾燥之化合物1之中間體與適合的載劑或稀釋劑且將適當量之噴霧乾燥之化合物1之中間體或混合物填充於膠囊中來製備。

【0077】 在另一態樣中，本文提供包含有效量之本文提供之化合物1及醫藥學上可接受之載劑或媒劑的組合物，其中醫藥學上可接受之載劑或媒劑可包含賦形劑、稀釋劑或其混合物。組合物可經調配以在劑量單位中含有日劑量或日劑量之適當部分。一般而言，組合物根據已知方法製備為錠劑。

【0078】 在一個態樣中，組合物係醫藥組合物。

【0079】 本文所述之醫藥組合物包含噴霧乾燥中間體與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑之緊密混雜物以提供生物可利用口服劑型。

【0080】 本文所述之噴霧乾燥中間體包含非晶形式之化合物1及聚合物。

【0081】 在一個態樣中，用於製備中間體之化合物1之形式為非晶多晶形式。非晶形式之優勢在於某些特性，該等特徵使該形式可修改以用於與其他賦形劑之乾燥摻合物中。有利的非晶形式特性包括降低之粒度、

增加之粒子分佈及較佳的流量特徵、最終劑型中之分散性及含量均一性。

【0082】 本文所述之非晶形式可使用熟習此項技術者已知之多種方法製備。製備非晶形式之技術在此項技術中已熟知且描述於本文中。噴霧乾燥為選擇以製備包含非晶形式之化合物及聚合物的噴霧乾燥中間體之技術。

【0083】 在一個態樣中，用於製備噴霧乾燥中間體之化合物1之形式係結晶形式。結晶形式之優勢在於更高效製造中間體，其中液體分散液包含該結晶形式，聚合物及視情況選用之賦形劑共同溶解於溶劑系統中以形成液體分散液。

【0084】 所用溶劑系統可包含某些比率之一或多種溶劑，其中該溶劑比率提供溶解化合物1及聚合物以製備液體分散液之最佳過程。溶劑系統中溶劑之最佳混合物及比率視劑量負載與所用聚合物之量及類型、尤其聚合物之分子量之平衡而定。

【0085】 本文所述之態樣包括一或多種選自以下之溶劑：THF（四氫呋喃）、MeOH（甲醇）、EtOH（乙醇）、丙酮、EtOH-95（95%標準酒精度之乙醇）、無水EtOH（99.99%標準酒精度之乙醇）、DCM（二氯甲烷）、IPA（異丙醇）、DMSO（二甲亞砜）、DMF（二甲基甲醯胺）、水或其混合物。

【0086】 用於如本文所述用途之溶劑系統的態樣可包含DCM與至少一種其他溶劑之混合物。用於如本文所述用途之包含DCM與至少一種其他溶劑之混合物的溶劑系統之一個態樣可包含選自以下之溶劑系統：DCM:丙酮、DCM:DMSO、DCM:EtOH-95、DCM:EtOH-無水、DCM:IPA、DCM:MeOH或DCM:THF。某些態樣可包含選自DCM:DMSO

或DCM:MeOH之溶劑之混合物。

【0087】 用於如本文所述之溶劑系統混合物中之DCM的量包括約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%之量。在一個態樣中，用於如本文所述之溶劑系統混合物中之DCM之量包括約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%、約35%至約40%、約40%至約45%、約45%至約50%、約50%至約55%、約55%至約60%、約60%至約65%、約65%至約70%、約70%至約75%、約75%至約80%、約80%至約85%、約85%至約90%、約90%至約95%或約95%至約100%範圍內之量。

【0088】 用於如本文所述之與DCM之溶劑系統混合物中之其他溶劑之量包括約0%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%之量。在一個態樣中，用於如本文所述之與DCM之溶劑系統混合物中之其他溶劑之量包括約0%至約5%、約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%、約35%至約40%、約40%至約45%、約45%至約50%、約50%至約55%、約55%至約60%、約60%至約65%、約65%至約70%、約70%至約75%、約75%至約80%、約80%至約85%、約85%至約90%或約90%至約95%範圍內之量。

【0089】 在一個態樣中，用於如本文所述之溶劑系統中之DCM之量包括約10%至約100%範圍內之量、約30%至約87%範圍內之量或約50%至約86%範圍內之量、約33%至約87%範圍內之量、約65%至約87%範圍內

之量。

【0090】 在一個態樣中，用於如本文所述之與DCM之溶劑系統混合物中之其他溶劑之量包括約0%至約100%範圍內之量、約5%至約13%範圍內之量或約50%至約86%範圍內之量、約33%至約87.5%範圍內之量、約65%至約87.5%範圍內之量。

【0091】 在一個態樣中，用於如本文所述之與DCM之溶劑系統混合物中之DCM及其他溶劑之量的比率(其中該比率表示為DCM:溶劑)包括DCM:丙酮、DCM:DMSO、DCM:EtOH-95、DCM:EtOH-無水、DCM:IPA、DCM:MeOH或DCM:THF之比率。

【0092】 在一個態樣中，DCM:丙酮之比率可為約50:50。在一個態樣中，DCM:DMSO之比率可為約50:50、約65:35、約77:23、約80:20或約95:5。在一個態樣中，DCM:EtOH之比率可為約80:20。在一個態樣中，DCM:EtOH-95之比率可為約50:50、約80:20、約86:14、87:13或約87.5:12.5。在一個態樣中，DCM:IPA之比率可為約50:50。在一個態樣中，DCM:MeOH之比率可為約50:50、約80:20、約86:14、87:13或約87.5:12.5。在一個態樣中，DCM:THF之比率可為約33:67。

【0093】 最佳溶劑系統設計中之另一因素包括所用賦形劑、尤其影響聚合物及相應噴霧乾燥中間體聚合物基質之兩親媒性特徵之賦形劑的量及類型，其中聚合物與化合物1之疏水性及親水性相互作用最終在胃環境中有受影響。

【0094】 在一個態樣中，所用聚合物係親水性聚合物。

【0095】 影響藥物自親水性基質釋放之因素中之一者包括聚合物之黏度、聚合物與藥物之比率、聚合物之混合物、壓製壓力、錠劑之厚度、

藥物之粒度、基質之pH值、錠劑中包覆之空氣、藥物之分子尺寸、藥物之分子幾何形狀、藥物之溶解性、賦形劑或添加劑之存在及此等物質之併入之模式(Patel VF, Patel NM. Statistical Evaluation of Influence of Viscosity and Content of Polymer on Dipyridamole Release From Floating Matrix Tablets: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*. 2007; 8(3): Article 69)。

【0096】 在一個態樣中，所用聚合物係選自PVP。

【0097】 亦涵蓋一種用於製備固體分散體之方法，該固體分散體包含非晶形式之化合物1及聚合物。

【0098】 固體分散體可使用熟習此項技術者已知之基質形成方法中之任一者製成，包括(但不限於)：溶劑蒸發、溶劑移除、噴霧乾燥、相轉化封裝、自發乳化、凝聚、熱熔封裝、熱熔擠壓、噴霧凝結、造粒及研磨。應理解，固體分散體可使用標準醫藥技術中之任一者進一步加工成口服劑型，包括(但不限於)製錠、擠壓-球形化及用於多微粒劑型之流體化床塗佈及膠囊填充。

【0099】 儘管黏著性及預防聚集之主要來源係形成基質之(多種)聚合物之性質且製備方法為熟習此項技術者所已知，所以需要大量評估以製備包含非晶形式之化合物1及聚合物之固體分散體之聚合基質。

【0100】 在一個態樣中，該方法包括使化合物1及聚合物共同溶解於溶劑系統中以形成液體分散液，接著移除溶劑。

【0101】 在一個態樣中，所形成之中間體係固體分散體。

【0102】 在一個態樣中，本文中形成固體分散體之方法包括藉由適合的方式移除溶劑，包括將含有溶解之聚合物及分散之精細化合物1粒子

的溶液噴霧乾燥。另一方法涉及溶解聚合物及溶解或懸浮化合物，且接著用大體積之用於聚合物及化合物1之反溶劑稀釋溶液，其中溶劑大體上可與反溶劑混溶。

【0103】 在一個態樣中，溶液包含共同溶解於互溶劑中之化合物-聚合物混合物，且接著噴霧乾燥以形成微粒。聚合物系統充當用於由於藉由維持微米尺寸化合物粒度來增加表面積而使化合物1更快速溶解之基質。

【0104】 所得噴霧乾燥中間體(SDI)接著併入有用於製備用於經口投與之錠劑或膠囊劑型的適合醫藥賦形劑。

【0105】 噴霧乾燥溶液中之化合物1之劑量負載可在約1%至約90% (w/w)、約1%至約50% w/w、約20%至約70% w/w、約20%至約60% w/w、約30%至約40% w/w或約20%至約30% w/w範圍內。

【0106】 在一個態樣中，當獲得噴霧乾燥中間體時，形成非晶形式之化合物1。

【0107】 亦描述噴霧乾燥中間體在醫藥組合物中之用途，該醫藥組合物包含中間體與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑之緊密混雜物以提供生物可利用口服劑型。

【0108】

賦形劑

調配物可包括一或多種賦形劑。適合賦形劑包括溶劑、共溶劑、乳化劑、塑化劑、界面活性劑、增稠劑、pH改質劑、潤滑劑、抗氧化劑及螯合劑、潤濕劑及吸水劑。調配物亦可包含一或多種添加劑，例如染料、有色顏料、珠光劑、除臭劑及氣味遮蔽劑。

【0109】可選擇之其他適合賦形劑為熟習此項技術者所已知且包括(但不限於)填充劑或稀釋劑(例如蔗糖、澱粉、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石、磷酸鈣或碳酸鈣及其類似物)、黏合劑(例如纖維素、羧甲基纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚丙基吡咯啉酮、聚乙烯吡咯啉酮、明膠、阿拉伯膠、聚乙二醇或澱粉及其類似物)、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉、交聯羧甲纖維素鈉及其類似物)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂、輕質無水矽酸、滑石或月桂基硫酸鈉及其類似物)、調味劑(例如檸檬酸或薄荷醇及其類似物)、防腐劑(例如苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯及其類似物)、穩定劑(例如檸檬酸、檸檬酸鈉或乙酸及其類似物)、懸浮劑(例如甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮或硬脂酸鋁及其類似物)、分散劑(例如羥基丙基甲基纖維素及其類似物)界面活性劑(例如月桂基硫酸鈉、泊洛沙姆(polaxamer)、聚山梨醇酯及其類似物)、抗氧化劑(例如乙二胺四乙酸(EDTA)、丁基化羥基甲苯(BHT)及其類似物)及增溶劑(例如聚乙二醇、SOLUTOL[®]、GELUCIRE[®]及其類似物)。醫藥組合物中本文所提供之化合物1之有效量可呈將發揮所需作用之含量。

【0110】稀釋劑，在本文中亦稱為「填充劑」，通常需要增加固體劑型之體積，以使得提供實際尺寸用於壓製錠劑或形成珠粒及顆粒。適合稀釋劑包括(但不限於)脫水磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素、微晶纖維素、高嶺土、氯化鈉、乾澱粉、水解澱粉、預膠凝化澱粉、二氧化矽、氧化鈦、矽酸鎂鋁及粉末糖。

【0111】分散劑除其他水之外包括磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、生理食鹽水、葡萄糖、月桂基硫酸鈉(SLS)、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、聚乙二醇

(PEG)及羥基丙基甲基纖維素(HPMC，使用黏合劑為固體劑型賦予黏性品質，且因此確保錠劑、珠粒或顆粒在形成劑型之後仍保持完整。適合黏合劑材料包括(但不限於)澱粉、預膠凝化澱粉、明膠、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖、乳糖及山梨糖醇)、聚乙二醇、蠟、天然及合成膠狀物(諸如阿拉伯膠、黃耆膠、海藻酸鈉)、纖維素(包括羥基丙基甲基纖維素(「HPMC」)、微晶纖維素(「MCC」)、羥丙基纖維素、乙基纖維素及維格姆(veegum))及合成聚合物(諸如丙烯酸及甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚丙烯酸/聚甲基丙烯酸及聚乙烯吡咯啉酮(PVP))。

【0112】 使用潤滑劑有助於錠劑製造。適合潤滑劑之實例包括(但不限於)硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、山嶺酸甘油酯、聚乙二醇、滑石、硬脂醯反丁烯二酸鈉、煙霧狀二氧化矽及礦物油。

【0113】 使用崩解劑以有助於劑型崩解或；在投與之後「分解」，且通常包括(但不限於)澱粉、羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、預膠凝化澱粉、黏土、纖維素、海藻素、膠狀物或交聯聚合物，諸如交聯PVP (交聯聚維酮，POLYPLASDONE XL)、交聯羧甲纖維素鈉。

【0114】 使用穩定劑以抑制或延緩活性成分分解反應，其包括例如氧化反應。

【0115】 界面活性劑可為陰離子型、陽離子型、兩性或非離子型表面活性劑。適合陰離子型界面活性劑包括(但不限於)含有羧酸根、磺酸根及硫酸根離子之彼等界面活性劑。陰離子型界面活性劑之實例包含長鏈烷基磺酸及烷基芳基磺酸之鈉、鉀、銨鹽，諸如十二烷基苯磺酸鈉；磺基丁

二酸二烷基鈉，諸如十二烷基苯磺酸鈉；磺基丁二酸二烷基鈉，諸如雙-(2-乙基硫氧基)-磺基丁二酸鈉；及烷基硫酸鹽，諸如月桂基硫酸鈉。

【0116】陽離子型界面活性劑包括(但不限於)四級銨化合物，諸如氯化苯甲烴銨、苄索氯銨、溴化十六烷基三甲基銨、氯化硬脂醯基二甲基苯甲基銨、聚氧化乙烯及椰子胺。非離子型界面活性劑之實例包括乙二醇單硬脂酸酯、丙二醇肉豆蔻酸酯、單硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、聚甘油基-4-油酸酯、脫水山梨糖醇醯化物、蔗糖醯化物、PEG-150月桂酸酯、PEG-400單月桂酸酯、聚氧化乙烯單月桂酸酯、聚山梨醇酯、聚氧化乙烯辛基苯基醚、PEG-1000鯨蠟基醚、聚氧化乙烯十三烷基醚、聚丙二醇丁基醚、I泊洛沙姆401 (I Poloxamer 401)、硬脂醯基單異丙醇醯胺及聚氧化乙烯氫化動物脂醯胺。兩性界面活性劑之實例包括N-十二烷基-p-丙胺酸鈉、N-月桂基-亞胺基二丙酸鈉、肉豆蔻醯兩性乙酸酯、月桂基甜菜鹼及月桂基磺基甜菜鹼。

【0117】必要時，錠劑、珠粒、顆粒或粒子亦可含有少量無毒輔助物質，諸如潤濕劑或乳化劑、染料、pH緩衝劑或防腐劑。

【0118】調配物可呈錠劑、膠囊、迷你板(minitab)、填充錠劑、滲透裝置、漿料、分散液或懸浮液之形式。在一較佳態樣中，調配物為固體口服劑型，諸如錠劑、多微粒組合物或膠囊。

【0119】化合物1可以調配物投與，其中包含呈非晶形式之化合物1及諸如PVP之親水聚合物的噴霧乾燥中間體呈與一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑之混雜物形式。醫藥調配物可使用熟習此項技術者已知之標準程序製造。

【0120】

立即釋放

在一個態樣中，組合物包括於立即釋放調配物中。化合物1較佳呈包含非晶形式之化合物1及聚合物之噴霧乾燥中間體之微粒之形式。微粒藉由聚合物而對聚集穩定；因此，可使用標準錠劑或膠囊口服劑型中之任一者。微粒可進一步調配成用於經口投與之錠劑、漿料或分散液，或置放於諸如明膠膠囊之膠囊中。

【0121】 噴霧乾燥中間體之聚合物之基質較佳係多孔的，或另外使化合物1溶解於胃腸道液中。此情況使得化合物1快速溶解，而不因未溶解粒子之聚結而減小有效粒子面積。具有生物黏附性之基質藉由趨於使粒子保留於胃或上段腸中而進一步增強吸收，同時化合物得以吸收。

【0122】

控制釋放

延時釋放/緩釋醫藥組合物可藉由將SDI與醫藥學上可接受之離子交換樹脂複合及塗佈此類複合物而獲得。SDI塗佈有將充當障壁以控制化合物1自其核心複合物向胃腸液中擴散之物質。視情況，SDI塗佈有不可溶於胃之酸環境中但可溶於下段胃腸道之鹼性環境中之聚合物薄膜，以獲得在胃內釋放小於10%之劑量負載的最終劑型。

【0123】 適合控制釋放塗層材料之實例包括(但不限於)纖維素聚合物，諸如鄰苯二甲酸乙酸纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯及羥丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯；聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、多醣、丙烯酸聚合物及共聚物或甲基丙烯酸樹脂。

【0124】 另外，塗層材料可含有習知載劑；諸如塑化劑、顏料、著

色劑、滑動劑、穩定劑、成孔劑及界面活性劑。

【0125】 因此，釋放速率可藉由用糖、腸聚合物或明膠塗佈錠劑以改變錠劑之溶解來改變。可藉由用諸如HPMC (其係具有增加之聚合物長度及較高黏度的等級)或明膠之親水性聚合物塗佈來防止錠劑在口腔中過早溶解，從而使得溶解於胃中。

【0126】 組合物亦可經設計以藉由增大化合物1與載劑之比率而延長釋放時段，釋放拉長至在約90分鐘內達至約80% (活體外)。咸信增加之相對化合物濃度具有增加聚合物基質內有效藥物功能域尺寸之作用。增加之藥物功能域尺寸致使藥物較慢溶解。在聚合物基質含有某些類型之親水性聚合物之情況下，聚合物將充當黏膜黏著材料且增加藥物在胃腸道中之滯留時間。增加之藥物溶解速率與聚合物基質之黏膜黏著特性組合致使(1)藥物吸收增加及(2) BCS II類藥物在餵飼及禁食狀態所見之差異減少。

【0127】 本文所描述之口服劑型可用以治療多種疾病及病症。相比於不含有生物黏附聚合物之調配物，此等調配物具有改良之生物可利用性。調配物經設計以有助於使藥物擴散至腸組織中。調配物可經設計以緩慢、快速或逐步(脈動)方式釋放藥物。

【0128】 因此，本申請案提供具有增加之劑量負載及改良之溶解性以不受食物影響的醫藥組合物。

【0129】

使用方法

本文亦涵蓋治療本文所述之病狀的方法。在一個態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之患者投與作為單一藥劑療法之化合物1。在一特定態樣中，本文提供一種用於治療本文所述之病狀的方法，其

包含向有需要之患者投與有效量之作為單一藥劑之化合物1。在另一態樣中，本文提供一種用於治療本文所述之病狀的方法，其包含向有需要之患者投與包含作為單一活性成分的化合物1及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或媒劑的醫藥組合物。

【0130】 在另一態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之患者投與化合物1與其他療法組合。此類方法可涉及在投與其他療法之前、同時或之後投與化合物1。在某些態樣中，此類方法具有累加或協同效應。在一特定態樣中，本文提供一種用於治療本文所述之病狀的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之化合物1及有效量之其他療法。

【0131】 在特定態樣中，任何可抑制DHODH產生之病狀均可根據本文所提供之方法治療。在另一特定態樣中，根據本文所提供之方法治療的病狀係選自由以下組成之群的白血病：急性或慢性白血病，其中急性白血病係選自急性淋巴球性白血病、急性骨髓細胞性白血病(諸如骨髓母細胞性、前髓細胞性、骨髓單核細胞性、單核細胞性、紅白血病性白血病)或骨髓增生異常性症候群；且其中慢性白血病係選自慢性粒細胞性(顆粒球性)白血病、慢性淋巴球性白血病、毛細胞白血病；或真性紅血球增多症；及其類似者。

【0132】

劑量及投與

根據治療本文所述之病狀的方法，可藉由多種途徑向有需要之個體投與產生有益或治療作用之量的化合物或其醫藥組合物。化合物1或其醫藥組合物可根據治療本文所述之病狀的方法經口投與有需要之個體。經口投與化合物1或其醫藥組合物可促使需要此類治療之個體遵循獲取化合物

或醫藥組合物之方案。因此，在一特定態樣中，化合物1或其醫藥組合物經口投與有需要之個體。

【0133】 本文提供之化合物1之醫藥組合物或各形式可在有或無食物或水之情況下經口投與。

【0134】 其他投與途徑包括(但不限於)靜脈內、皮內、鞘內、肌肉內、皮下、鼻內、吸入、經皮、局部、經黏膜、顱內、腫瘤內、硬膜外及滑膜內投與途徑。在一個態樣中，化合物1或其醫藥組合物全身性(例如非經腸)投與有需要之個體。在另一態樣中，化合物1或其醫藥組合物局部(例如瘤內)投與有需要之個體。在一個態樣中，化合物1或其醫藥組合物經由允許化合物穿過血腦障壁之途徑(例如經口)投與。

【0135】 根據涉及投與化合物1與一或多種其他療法組合的治療本文所述之病狀的方法，化合物及一或多種其他療法可藉由相同途徑或不同投與途徑投與。

【0136】 根據治療本文所述之病狀的方法將有效同時使任何副作用降至最低，向有需要之個體投與一定投與劑量及頻率之化合物1或其醫藥組合物。化合物1或其醫藥組合物之確切投與劑量及頻率可藉由從業者根據與需要治療之個體相關之因素來確定。可考慮之因素包括疾病病況之嚴重程度、個體之一般健康狀況、個體之年齡、體重及性別、膳食、投藥之時間及頻率、(多種)藥物組合、反應敏感性、及對療法之耐受性/反應。化合物1或其醫藥組合物之投與劑量及頻率可隨時間調節以提供足夠含量之化合物或保持所需作用。

【0137】 在某些態樣中，化合物1或其醫藥組合物根據治療本文所述之病狀的方法一天一次、一天兩次、一天三次或一天四次向個體投與。

在一些態樣中，化合物1或其醫藥組合物根據治療本文所述之病狀的方法每隔一天(亦即隔天)一次、兩次、三次或四次、每兩天一次、兩次、三次或四次、每三天一次、每四天一次、兩次、三次或四次、每5天一次、兩次、三次或四次、一週一次、兩次、三次或四次、每兩週一次、兩次、三次或四次、每三週一次、兩次、三次或四次、每四週一次、兩次、三次或四次、每5週一次、兩次、三次或四次、每6週一次、兩次、三次或四次、每7週一次、兩次、三次或四次、或每8週一次、兩次、三次或四次向個體投與。在特定態樣中，化合物1或其醫藥組合物根據治療本文所述之病狀的方法週期性投與個體，其中投與該化合物或醫藥組合物一段時間，之後停藥一段時間(亦即一段時間不投與化合物或醫藥組合物)。

【0138】 在某些態樣中，化合物1或其醫藥組合物根據治療本文提供之贅瘤的方法以實現以下中之一或多者的投與劑量及頻率向有需要之個體投與：(i)降低DHODH或其他血管生成或發炎介體之產生及/或濃度或腫瘤血流或代謝之變化，或患有本文所述之病狀之個體或具有預先建立之人類腫瘤之動物模型的瘤周發炎或水腫；(ii)降低以下患有贅瘤之個體或具有預先建立之人類腫瘤之動物模型中之一者、兩者、三者或更多者或所有者的DHODH濃度；(iii)減輕或改善患有贅瘤之個體的贅瘤及/或與其相關之一或多種症狀之嚴重程度；(iv)減少患有贅瘤之個體中與贅瘤相關之症狀的數目及/或一或多種症狀的持續期間；(v)防止患有贅瘤之個體或具有預先建立之人類腫瘤之動物模型中與贅瘤相關之一或多種症狀之發作、進展或復發；(vi)減小患有贅瘤之個體或具有預先建立之人類腫瘤之動物模型中之腫瘤的尺寸；(vii)減少個體或具有預先建立之人類腫瘤之動物模型中與惡性贅瘤相關之血管生成；及/或(vii)增強或改良患有贅瘤之個體或

具有預先建立之人類腫瘤之動物模型中其他療法之治療作用。

【0139】 在某些態樣中，化合物1或其醫藥組合物根據治療本文提供之贅生性或非贅生性病狀的方法以產生以下中之一或多者的投與劑量及頻率向有需要之個體投與：(i)減少患有贅生性或非贅生性病狀之個體或具有預先建立之人類腫瘤的動物模型之血液中之循環腫瘤細胞(CTC)數目；(ii)減少與具有病狀之個體的血液中之腫瘤細胞相關之循環DNA或RNA；(iii)患有贅生性或非贅生性病狀之個體的存活期係約6個月或更長、約7個月或更長、約8個月或更長、約9個月或更長、或約12個月或更長；(iv)消退患有贅生性之個體或具有預先建立之人類腫瘤的動物模型中與贅生性病狀相關之腫瘤及/或抑制與贅生性病狀相關之腫瘤的進展；(v)降低患有贅瘤之個體或具有預先建立之人類腫瘤的動物模型中贅瘤之生長及/或減小與該贅瘤相關之腫瘤之腫瘤尺寸(例如體積、橫截面積或直徑)；(vi)在患有贅瘤之個體或具有預先建立之人類腫瘤之動物模型中在投與標準療法之後保持與贅瘤相關之腫瘤之尺寸及/或腫瘤不增加或其增加小於類似腫瘤之增加，如藉由熟習此項技術者可獲得之習知方法所量測，諸如數位經直腸檢查、超音波(例如經直腸超音波)、CT掃描、PET掃描、DCE-MRI及MRI；(vii)減少患有贅瘤之個體或具有預先建立之人類腫瘤之動物模型中與贅瘤相關之腫瘤形成；(viii)根除、移除或控制患有贅瘤之個體或具有預先建立之人類腫瘤之動物模型中與贅瘤相關之原發性、局部及/或轉移性腫瘤；(ix)減少患有贅瘤之個體或具有預先建立之人類腫瘤之動物模型中與惡性贅瘤相關之轉移灶的數目或尺寸；(x)減少或抑制腫瘤復發；(xi)減少與腫瘤相關之水腫或發炎；(xii)抑制或減少腫瘤血管形成；(xiii)減少病理血管生成；及/或(x)減少患有惡性贅瘤之個體或具有預先建立之人

類腫瘤之動物模型中預先建立之腫瘤或贅瘤的生長及/或減小預先建立之腫瘤的腫瘤尺寸(例如體積、橫截面積或直徑)。

【0140】 在某些態樣中，化合物1或其醫藥組合物根據治療本文提供之非贅生性病狀的方法以實現以下中之一或多者的投與劑量及頻率向有需要之個體投與：(i)降低DHODH或其他血管生成或發炎介體之產生或濃度；(ii)降低以下患有非贅生性病狀之個體或動物模型中之一者、兩者、三者或更多者或所有者的DHODH之濃度；(iii)減輕或改善患有非贅生性病狀之個體的非贅生性病狀及/或與其相關之一或多種症狀之嚴重程度；(iv)減少患有非贅生性病狀之個體中與非贅生性病狀相關之症狀的數目及/或一或多種症狀的持續期間；(v)防止患有非贅生性病狀之個體中與非贅生性病狀相關之一或多種症狀之發作、進展或復發；(vi)減輕與非贅生性病狀相關之發炎；(vii)減少個體或動物模型中與非贅生性病狀相關之病理性血管生成；及/或(viii)增強或改良患有非贅生性病狀之個體或動物模型中其他療法之治療作用。

【0141】 在一個態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及投與單位劑量之化合物1或其醫藥組合物。劑量係以經確定有效之頻率投與(例如每天、每隔一天一次、兩次或三次、每週一次或兩次、兩週一次或每月一次)。在某些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與以下範圍內之單位劑量之化合物1或其醫藥組合物：約0.1毫克(mg)至約30000 mg、約1 mg至約10000 mg、約5 mg至約1000 mg、約10 mg至約500 mg、約100 mg至約500 mg、約150 mg至約500 mg、約150 mg至約8000 mg、約250 mg至約8000 mg、約300 mg至約8000 mg、或約500 mg至約8000 mg或其間之任何範圍。在一些態樣中，治療本文所述之病狀的

方法涉及向有需要之個體投與以下單位劑量之化合物或其醫藥組合物：約 15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg 或 40 mg。在某些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與以下單位劑量之化合物1或其醫藥組合物：約 50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、125 mg、130 mg、140 mg、150 mg、175 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、1000 mg、1600 mg、3200 mg、4000 mg、4500 mg、5000 mg、5500 mg、6000 mg、7000 mg、7500 mg、8000 mg 及其類似者。

【0142】 在一些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與以下單位劑量之化合物1或其醫藥組合物：至少約 0.1 mg、1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、125 mg、130 mg、140 mg、150 mg、175 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、1000 mg、1600 mg、3200 mg、4000 mg、4500 mg、5000 mg、5500 mg、6000 mg、7000 mg、7500 mg、8000 mg 及其類似者。在某些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與以下單位劑量之化合物1或其醫藥組合物：少於約 35 mg、少於約 40 mg、少於約 45 mg、少於約 50 mg、少於約 60 mg、少於約 70 mg 或少於約 80 mg。

【0143】 在特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與以下單位劑量之化合物1或其醫藥組合物：約20 mg至約500 mg、約40 mg至約500 mg、約40 mg至約200 mg、約40 mg至約150 mg、約75 mg至約500 mg、約75 mg至約450 mg、約75 mg至約400 mg、約75 mg至約350 mg、約75 mg至約300 mg、約75 mg至約250 mg、約75 mg至約200 mg、約100 mg至約200 mg或其間之任何範圍。在其他特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與以下單位劑量之化合物1或其醫藥組合物：約20 mg、35 mg、40 mg、50 mg、60 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg或300 mg。在一些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與以下單位劑量之化合物或其醫藥組合物：約350 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1600 mg、3200 mg、4000 mg、4500 mg、5000 mg、5500 mg、6000 mg、7000 mg、7500 mg、8000 mg及其類似者。在一些態樣中，單位劑量之化合物或其醫藥組合物每天一次、每天兩次、每天三次；每隔一天(亦即隔天)一次、兩次或三次；每兩天一次、兩次或三次；每三天一次、兩次或三次；每四天一次、兩次或三次；每五天一次、兩次或三次；每一週、每兩週或每月一次、兩次或三次投與個體，且該劑量可經口投與。

【0144】 在某些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體經口投與每天約20 mg至約500mg範圍內之單位劑量之化合物1或其醫藥組合物。在一些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體經口投與以下範圍內之單位劑量之化合物1或其醫藥組合物：每天約80 mg至約500 mg、每天約100 mg至約500 mg、每天約80 mg至約400

mg、每天約80 mg至約300 mg、每天約80 mg至約200 mg、每天約200 mg至約300 mg、每天約200 mg至約400 mg、每天約200 mg至約500 mg或其間之任何範圍。

【0145】 在一特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及每天一次經口投與約200 mg之單位劑量之化合物1或其醫藥組合物。在另一特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體每天兩次經口投與約100 mg之單位劑量之化合物1或其醫藥組合物。在另一特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及每天四次經口投與約50 mg之單位劑量之化合物1或其醫藥組合物。在特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體每天兩次經口投與約100 mg至約250 mg、約150 mg至約250 mg、約175 mg至約250 mg、約200 mg至約250 mg、或約200 mg至約225 mg之單位劑量之化合物1或其醫藥組合物。

【0146】 在一些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及投與表示為毫克/平方公尺(mg/m^2)之劑量之化合物1或其醫藥組合物。化合物之 mg/m^2 可例如藉由使動物之轉化因子乘以以毫克/平方公尺(mg/m^2)為單位之動物劑量以獲得以 mg/m^2 為單位的人類劑量等效物之劑量來確定。對於監管性提交，FDA可推薦以下轉化因子：小鼠= 3，倉鼠= 4.1，大鼠= 6，天竺鼠= 7.7。(根據Freireich等人，Cancer Chemother. Rep. 50(4):219-244 (1966))。人類之高度及重量可應用博伊德氏體表面積公式用以計算人類體表面積。在特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與量在約 $0.1 \text{ mg}/\text{m}^2$ 至約 $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ 範圍內或其間之任何範圍之化合物或其醫藥組合物。

【0147】 可用於治療本文所述之病狀的方法中之化合物1或醫藥組

合物之其他非限制性例示性劑量包括每公斤個體或樣品重量之毫克量。在某些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與以下範圍內之劑量之化合物1或其醫藥組合物：約0.001 mg/kg至約500 mg/kg、約0.01 mg/kg至約500 mg/kg、約0.1 mg/kg至約500 mg/kg、約1 mg/kg至約500 mg/kg、約10 mg/kg至約500 mg/kg、約100 mg/kg至約500 mg/kg、約150 mg/kg至約500 mg/kg、約250 mg/kg至約500 mg/kg或約300 mg/kg至約500 mg/kg。在一些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與以下範圍內之劑量之化合物1或其醫藥組合物：約0.001 mg/kg至約100 mg/kg、約0.001 mg/kg至約50 mg/kg、約0.001 mg/kg至約25 mg/kg、約0.001 mg/kg至約10 mg/kg、約0.001 mg/kg至約5 mg/kg；約0.001 mg/kg至約1 mg/kg；或約0.001 mg/kg至約0.01 mg/kg。根據此等態樣，劑量可每天、每隔一天一次、兩次或三次或每週一次或兩次投與，且劑量可經口投與。

【0148】 在某些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與以下範圍內之劑量之化合物1或其醫藥組合物：約0.01 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約50 mg/kg、約0.01 mg/kg至約25 mg/kg、約0.01 mg/kg至約10 mg/kg、約0.01 mg/kg至約5 mg/kg、約0.01 mg/kg至約1 mg/kg或約0.01 mg/kg至約0.1 mg/kg。在一些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與以下範圍內之劑量之化合物1或其醫藥組合物：約0.1 mg/kg至約100 mg/kg、約0.1 mg/kg至約50 mg/kg、約0.1 mg/kg至約25 mg/kg、約0.1 mg/kg至約10 mg/kg、約0.1 mg/kg至約5 mg/kg、約0.1 mg/kg至約4 mg/kg；約0.1 mg/kg至約3 mg/kg；約0.1 mg/kg至約2 mg/kg；約0.1 mg/kg至約1.5 mg/kg、約0.1 mg/kg至

約1.2 mg/kg、約0.1 mg至約1 mg/kg或約0.5 mg/kg至約1.5 mg/kg。根據此等態樣，劑量可每天、每隔一天一次、兩次或三次或每週一次或兩次投與，且劑量可經口投與。

【0149】 在特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體經口投與以下劑量之化合物1或其醫藥組合物：每天兩次投與約0.1 mg/kg至約5 mg/kg、約0.1 mg/kg至約4 mg/kg、約0.1 mg/kg至約3 mg/kg、約0.1 mg/kg至約2 mg/kg、約0.5 mg/kg至約2 mg/kg或約1 mg/kg至約1.5 mg/kg。在某些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體每天兩次經口投與以下劑量之化合物1或其醫藥組合物：約0.1 mg/kg、約0.2 mg/kg、約0.3 mg/kg、約0.4 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.6 mg/kg、約0.7 mg/kg、約0.8 mg/kg、約0.9 mg/kg或約1 mg/kg。在某些特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體每天兩次經口投與以下劑量之化合物1或其醫藥組合物：約1.1 mg/kg、約1.2 mg/kg、約1.3 mg/kg、約1.4 mg/kg、約1.5 mg/kg、約1.6 mg/kg、約1.7 mg/kg、約1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg或約2 mg/kg。

【0150】 在特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與一定劑量之化合物1或其醫藥組合物，該劑量在患有贅生性或非贅生性病狀之個體或動物模型(例如具有預先建立之人類腫瘤之動物模型)中實現化合物之目標血漿濃度。在一特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與一定劑量之化合物1或其醫藥組合物，該劑量在患有贅生性或非贅生性病狀之個體或動物模型(例如具有預先建立之人類腫瘤之動物模型)中實現大致0.001 µg/mL至大致100 mg/mL、大致0.01 µg/mL至大致100 mg/mL、大致0.01 µg/mL至大致10 mg/mL、大

致0.1 $\mu\text{g/mL}$ 至大致10 mg/mL 、大致0.1 $\mu\text{g/mL}$ 至大致500 $\mu\text{g/mL}$ 、大致0.1 $\mu\text{g/mL}$ 至大致200 $\mu\text{g/mL}$ 、大致0.1 $\mu\text{g/mL}$ 至大致100 $\mu\text{g/mL}$ 或大致0.1 $\mu\text{g/mL}$ 至大致75 $\mu\text{g/mL}$ 範圍內之化合物血漿濃度。在特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與一定劑量之化合物1或其醫藥組合物，該劑量在患有贅生性或非贅生性病狀之個體或動物模型(例如具有預先建立之人類腫瘤之動物模型)中實現大致0.1至大致50 $\mu\text{g/mL}$ 、大致0.1 $\mu\text{g/mL}$ 至大致25 $\mu\text{g/mL}$ 、大致0.1 $\mu\text{g/mL}$ 至大致20 $\mu\text{g/mL}$ 或大致5 $\mu\text{g/mL}$ 至大致10 $\mu\text{g/mL}$ 範圍內之化合物血漿濃度。為獲得此類血漿濃度，可視投與途徑而定投與劑量在0.001 μg 至100,000 mg 內變化之化合物1或其醫藥組合物。在某些態樣中，因此可根據向個體投與初始劑量之化合物或其醫藥組合物下達到之化合物之血漿濃度調節化合物1之後續劑量。

【0151】 在特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與一定劑量之化合物1或其醫藥組合物，該劑量在患有贅生性或非贅生性病狀之個體或動物模型(例如具有預先建立之人類腫瘤之動物模型)中實現DHODH之目標血漿濃度。在一特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與一定劑量之化合物1或其醫藥組合物，該劑量在患有所述病狀之個體或動物模型(例如具有預先建立之人類腫瘤之動物模型)中實現大致0.1 pg/mL 至大致100 mg/mL 、大致0.1 pg/mL 至大致1 mg/mL 、大致0.1 pg/mL 至大致500 $\mu\text{g/mL}$ 、大致0.1 pg/mL 至大致500 $\mu\text{g/mL}$ 、大致0.1 pg/mL 至大致100 $\mu\text{g/mL}$ 或大致4 pg/mL 至大致10 $\mu\text{g/mL}$ 範圍內之DHODH血漿濃度。為獲得此類血漿濃度，可視投與途徑而定投與劑量在0.1 pg 至100,000 mg 內變化之化合物1或其醫藥組合物。在某些態樣中，因此可根據向個體投與初始劑量之化合物或其醫藥組合物

下達到之DHODH之血漿濃度調節化合物1或其醫藥組合物之後續劑量。

【0152】 在特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與一定劑量之化合物1或其醫藥組合物，該劑量在患有贅生性或非贅生性病狀之個體或動物模型(諸如具有預先建立之人類腫瘤之動物模型)中實現所需組織/血漿化合物濃度比率，如例如藉由此項技術中已知之任何成像技術(諸如整體自動放射照像術)所確定。

【0153】 在一些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及向有需要之個體投與一或多次劑量之有效量之化合物1或醫藥組合物，其中對於各劑量該有效量可相同或可不相同。在特定態樣中，向有需要之個體投與第一劑量之化合物1或其醫藥組合物持續第一時間段，且隨後向該個體投與第二劑量之化合物1持續第二時間段。第一劑量可大於第二劑量，或第一劑量可小於第二劑量。亦可向有需要之個體投與第三劑量之化合物1持續第三時間段。

【0154】 在一些態樣中，本文所述之劑量係指總投與量；亦即，若投與多於一種化合物，則在一些態樣中，劑量與總投與量相對應。在一特定態樣中，口服組合物含有約5重量%至約95重量%之化合物。

【0155】 有需要之個體根據治療本文所述之病狀的方法投與化合物1或醫藥組合物之時間長度將為確定有效之時間段。在某些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及投與化合物1或其醫藥組合物一段時間直至與贅生性或非贅生性病狀相關之一或多種症狀之嚴重程度及/或數目降低。

【0156】 在一些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及投與化合物1或其醫藥組合物長達48週。在其他態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及投與化合物1或其醫藥組合物長達4週、8週、12週、16週、20週、

24週、26週(0.5年)、52週(1年)、78週(1.5年)、104週(2年)或130週(2.5年)或更長。在某些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及投與化合物1或其醫藥組合物持續不確定的時段。在一些態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及投與化合物1或其醫藥組合物持續一段時間，之後在恢復投與化合物或其醫藥組合物之前停藥一時段(亦即其中不投與化合物之時段)。在特定態樣中，治療本文所述之病狀的方法涉及週期投與化合物或其醫藥組合物，例如1週週期、2週週期、3週週期、4週週期、5週週期、6週週期、8週週期、9週週期、10週週期、11週週期或12週週期。在此類週期中，化合物1或其醫藥組合物可每天一次、兩次、三次或四次投與。在特定態樣中，治療本文提供之前列腺病狀的方法涉及在4週週期內每天兩次投與化合物1或其醫藥組合物。

【0157】 在特定態樣中，投與化合物1或其醫藥組合物之時間段可藉由一或多個生物標記監測參數決定，該等參數係例如DHODH或其他血管生成或發炎介體(例如細胞介素或介白素，諸如IL-6或IL-8)之濃度；腫瘤尺寸、血流或代謝；瘤周發炎或水腫。在特定態樣中，投與化合物1或其醫藥組合物之時間段可根據一或多個監測參數調節，該等參數係例如DHODH或其他血管生成或發炎介體(例如細胞介素或介白素，諸如IL-6或IL-8)之濃度；腫瘤尺寸、血流或代謝；及/或瘤周發炎或水腫。

【0158】 在某些態樣中，根據治療本文所述之病狀的方法，化合物1或其醫藥組合物在膳食(例如早餐、午餐或晚餐)之前、同時或之後投與有需要之個體。在特定態樣中，根據治療本文所述之病狀的方法，化合物1或其醫藥組合物在上午(例如在5 am與12 pm之間)投與有需要之個體。在某些態樣中，根據治療本文所述之病狀的方法，化合物1或其醫藥組合物

在中午(亦即12 pm)投與有需要之個體。在特定態樣中，根據治療本文所述之病狀的方法，化合物1或其醫藥組合物在下午(例如在12 pm與5 pm之間)、夜晚(例如在5 pm與上床時間之間及/或在上床時間之前投與有需要之個體。

【0159】 在特定態樣中，一定劑量之化合物1或其醫藥組合物每天一次、每天兩次、每天三次；每隔一天(亦即隔天)一次、兩次或三次；每兩天一次、兩次或三次；每三天一次、兩次或三次；每四天一次、兩次或三次；每五天一次、兩次或三次；每一週、每兩週或每月一次、兩次或三次投與個體。

【0160】

組合療法

本文提供治療本文所述之病狀的組合療法，其涉及向有需要之個體投與化合物1與一或多種其他療法組合。在一特定態樣中，本文提供治療本文所述之病狀的組合療法，其涉及向有需要之個體投與有效量之化合物與有效量之其他療法組合。

【0161】 如本文所用，在投與化合物之情形下，術語「組合」係指在投與一或多種用於治療本文所述之病狀的其他療法(例如藥劑、手術或輻射)之前、同時或之後投與化合物。使用術語「組合」不限制向個體投與一或多種化合物及一或多種其他療法之次序。在特定態樣中，投與化合物與投與一或多種其他療法之間的時間間隔可為約1-5分鐘、1-30分鐘、30分鐘至60分鐘、1小時、1-2小時、2-6小時、2-12小時、12-24小時、1-2天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、15週、20週、26週、52週、11-15週、15-20

週、20-30週、30-40週、40-50週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、1年、2年或其間之任何時段。在某些實施例中，化合物及一或多種其他療法相隔小於1天、1週、2週、3週、4週、一個月投、2個月、3個月、6個月、1年、2年或5年投與。

【0162】 在一些態樣中，本文提供之組合療法涉及每天投與化合物1，及一週一次、每2週一次、每3週一次、每4週一次、每月一次、每2個月(例如大致8週)一次、每3個月(例如大致12週)一次或每4個月(例如大致16週)一次投與一或多種其他療法。在某些態樣中，化合物1及一或多種其他療法循環投與個體。循環療法涉及化合物之投與一段時間，之後投與一或多種其他療法一段時間且重複此連續投與。在某些態樣中，循環療法亦可包括停藥之時段，其中不投與化合物或其他療法一段時間(例如2天、3天、4天、5天、6天、7天、1週、2週、3週、4週、5週、10週、20週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、2年或3年)。在一個態樣中，投與週期數係1至12個週期、2至10個週期、或2至8個週期。

【0163】 在一些態樣中，治療本文所述之病狀的方法包含投與作為單一藥劑之化合物1一段時間，之後投與化合物與其他療法組合。在某些態樣中，治療本文所述之病狀的方法包含單獨投與其他療法一段時間，之後投與化合物1與其他療法組合。

【0164】 在一些態樣中，根據本文提供之方法投與化合物1及一或多種其他療法相對單獨投與化合物或該一或多種其他療法具有累加效應。在一些態樣中，根據本文提供之方法投與化合物及一或多種其他療法相對

於單獨投與化合物或該一或多種其他療法具有協同效應。

【0165】 如本文所用，術語「協同」係指投與化合物與一或多種其他療法(例如藥劑)組合之效應，該組合比任何兩種或更多種單一療法(例如藥劑)之累加效應更有效。在一特定態樣中，組合療法之協同效應允許使用較低劑量(例如次佳劑量)之化合物或其他療法及/或以較低頻率向個體投與化合物或其他療法。在某些態樣中，利用較低劑量之化合物或其他療法及/或以較低頻率投與化合物或該其他療法之能力會降低與向個體分別投與化合物或該其他療法相關之毒性，而不分別降低化合物或該其他療法在治療本文所述之病狀中之功效。在一些態樣中，協同效應致使化合物及該等其他療法中之各者在治療本文所述之病狀中之功效改良。在一些態樣中，化合物及一或多種其他療法之組合之協同效應避免或減少與使用任何單一療法相關之不良或不合需要之副作用。

【0166】 化合物1及一或多種其他療法之組合可在相同醫藥組合物中投與個體。或者，化合物及一或多種其他療法可以個別醫藥組合物同時投與個體。化合物1及一或多種其他療法可以個別醫藥組合物依序投與個體。化合物1及一或多種其他療法亦可藉由相同或不同投與途徑投與個體。

【0167】 本文提供之組合療法涉及向有需要之個體投與化合物1與治療本文所述之病狀的習知或已知療法組合。本文所述之病狀或與其相關之病狀的其他療法旨在控制或減輕一或多種症狀。因此，在一些態樣中，本文提供之組合療法涉及向有需要之個體投與疼痛舒解劑或旨在緩解或控制與本文所述之病狀或與其相關之病狀相關之一或多種症狀的其他療法。

【0168】 可與化合物1組合使用之抗贅生劑之特定實例包括：激素

劑(例如芳香酶抑制劑、選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、雌激素受體拮抗劑或雄激素拮抗劑)、化學治療劑(例如微管拆散阻斷劑、抗代謝物、拓撲異構酶抑制劑及DNA交聯劑或損傷劑)、抗血管生成劑(例如VEGF拮抗劑、受體拮抗劑、整合素拮抗劑、血管靶向劑(VTA)/血管破壞劑(VDA))、輻射療法及習知手術。

【0169】 可與化合物1組合使用之激素劑之非限制性實例包括芳香酶抑制劑、SERM及雌激素受體拮抗劑。作為芳香酶抑制劑之激素劑可為類固醇或非類固醇。非類固醇激素劑之非限制性實例包括來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、胺魯米特(aminoglutethimide)、法屈唑(fadrozole)及伏羅唑(vorozole)。類固醇激素劑之非限制性實例包括阿諾新(aromasin)(依西美坦(exemestane))、福美司坦(formestane)及睾內酯(testolactone)。作為SERM之激素劑之非限制性實例包括他莫昔芬(tamoxifen)(以Nolvadex[®]為商標/出售)、阿非昔芬(afimoxifene)、阿佐昔芬(arzoxifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、克羅米芬(clomifene)、芙婷寶(femarelle)、拉索昔芬(lasofoxifene)、奧美昔芬(ormeloxifene)、雷洛昔芬(raloxifene)及托瑞米芬(toremifene)。作為雌激素受體拮抗劑之激素劑之非限制性實例包括氟維司群(fulvestrant)。其他激素劑包括(但不限於)阿比特龍(abiraterone)及洛納瑞森(lonaprisan)。

【0170】 可與化合物1組合使用之化學治療劑之非限制性實例包括微管拆散阻斷劑、抗代謝物、拓撲異構酶抑制劑及DNA交聯劑或損傷劑。作為微管拆散阻斷劑之化學治療劑包括(但不限於)紫杉烷(例如太平洋紫杉醇(paclitaxel))、多烯紫杉醇(docetaxel)、阿布拉生(abraxane)、拉洛他賽(larotaxel)、奧他賽(ortataxel)及替司他賽(tesetaxel))；埃博黴素

(例如伊沙匹隆(ixabepilone))；及長春花生物鹼(例如長春瑞賓(vinorelbine)、長春花鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)及長春新鹼(vincristine))。

【0171】 作為抗代謝物之化學治療劑包括(但不限於)葉酸抗代謝物(例如甲胺喋呤(methotrexate)、胺基喋呤(aminopterin)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed))；嘌呤抗代謝物(例如克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、氟達拉賓(fludarabine)、巯嘌呤(mercaptopurine)、噴司他丁(pentostatin)、硫鳥嘌呤(thioguanine))；嘧啶抗代謝物(例如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、卡培他濱(capcitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、氟尿苷(floxuridine)、替加氟(tegafur))；及去氧核糖核苷酸抗代謝物(例如經基脲)。

【0172】 作為拓撲異構酶抑制劑之化學治療劑包括(但不限於)第I類(喜樹(camptotheca))拓撲異構酶抑制劑(例如拓朴替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、盧比替康(rubitecan)及巴塞替康(besampleecan))；第II類(鬼臼(podophyllum))拓撲異構酶抑制劑(例如依託泊苷(etoposide)或VP-16及替尼泊苷(teniposide)；蒽環黴素(例如小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、多希(Doxil)、阿柔比星(aclarubicin)、胺柔比星(amrubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、伊達比星(idarubicin)、吡柔比星(pirarubicin)、伐柔比星(valrubicin)及左柔比星(zorubicin))；及蒽二酮(例如米托蒽醌(mitoxantrone)及匹蒽醌(pixantrone))。

【0173】 作為DNA交聯劑(或DNA損傷劑)之化學治療劑包括(但不限於)烷基化劑(例如環磷醯胺(cyclophosphamide)、氮芥

(mechlorethamine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、曲磷胺(trofosfamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、美法侖(melphalan)、潑尼氮芥(prednimustine)、苯達莫司汀(bendamustine)、烏拉莫司汀(uramustine)、雌莫司汀(estrामustine)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、福莫司汀(fotemustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)、鏈脲菌素(streptozocin)、白消安(busulfan)、甘露舒凡(mannosulfan)、曲奧舒凡(treosulfan)、卡波醌(carboquone)、N,N'N'-三伸乙基硫代磷醯胺、三亞胺醌(triaziquone)、三伸乙基三聚氰胺)；類烷基化劑(例如卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、四硝酸三鉑(triplatin tetranitrate)、賽特鉑(satraplatin)、吡鉑(picoplatin))；非經典DNA交聯劑(例如丙卡巴肼(procarbazine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide))、六甲蜜胺(altretamine)、二溴甘露醇(mitobronitol))；及插入劑(例如放射菌素(actinomycin)、博萊黴素(bleomycin)、絲裂黴素(mitomycin)及普卡黴素(plicamycin))。

【0174】可與化合物1組合使用之抗血管生成劑之非限制性實例包括VEGF拮抗劑、受體拮抗劑、整合素拮抗劑(例如維他欣(vitaxin)、西侖吉肽(cilengitide)及S247)及VTA/VDA (例如福布瑞林(fosbretabulin))。VEGF拮抗劑包括(但不限於)抗VEGF抗體(例如貝伐單抗(bevacizumab)及蘭比珠單抗(ranibizumab))、VEGF捕獲劑(例如阿柏西普(aflibercept))、VEGF反義鏈或siRNA或miRNA及適體(例如派加替尼(pegaptanib))。作為受體拮抗劑之抗血管生成劑包括(但不限於)抗體(例如雷莫蘆單抗(ramucirumab))及激酶抑制劑(例如舒尼替尼(sunitinib))、索拉非尼

(sorafenib))、西地尼布(cediranib)、泮佐尼布(panzopanib)、凡德他尼(vandetanib)、阿西替尼(axitinib)及AG-013958)諸如酪胺酸激酶抑制劑。抗血管生成劑之其他非限制性實例包括ATN-224、乙酸阿奈可他(anecortave acetate)、微管解聚合抑制劑(諸如康柏斯達汀A4前藥(combretastatin A4 prodrug))及蛋白質或蛋白質片段(諸如膠原蛋白18 (內皮生長抑素))。

【0175】可與化合物1組合投與個體之其他療法之非限制性實例包括：

- (1) 斯達汀(statin)，諸如洛伐他汀(lovostatin)；
- (2) mTOR抑制劑，諸如西羅莫司(sirolimus) (其亦稱為雷帕黴素(Rapamycin))、依維莫司(everolimus)及德佛利姆(deforolimus)；
- (3) 法呢基轉移酶抑制劑，諸如替吡法尼(tipifarnib)；
- (4) 抗纖維化劑，諸如吡非尼酮(pirfenidone)；
- (5) 聚乙二醇化干擾素，諸如PEG-干擾素 α -2b；
- (6) CNS刺激劑，諸如哌甲酯(methylphenidate)；
- (7) HER-2拮抗劑，諸如抗HER-2抗體(例如曲妥珠單抗(trastuzumab))及激酶抑制劑(例如拉帕替尼(lapatinib))；
- (8) IGF-1拮抗劑，諸如抗IGF-1抗體(例如AVE1642及IMC-A11)或IGF-1激酶抑制劑；
- (9) EGFR/HER-1拮抗劑，諸如抗EGFR抗體(例如西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼圖單抗(panitumumab))或EGFR激酶抑制劑(例如安瑞沙尼布(ersampleinib)、吉非替尼(gefitinib))；
- (10) SRC拮抗劑，諸如伯舒替尼(bosutinib)或達沙替尼(dasatinib)；

- (11) 細胞週期素依賴型激酶(CDK)抑制劑，諸如塞利希布(seliciclib)；
- (12) 傑納斯激酶2抑制劑，諸如來他替尼(lestaurtinib)；
- (13) 蛋白酶體抑制劑，諸如硼替佐米(bortezomib)；
- (14) 磷酸二酯酶抑制劑，諸如阿那格雷(anagrelide)；
- (15) 肌苷單磷酸去氫酶抑制劑，諸如噻唑呋林(tiazofurine)；
- (16) 脂肪加氧酶抑制劑，諸如馬索羅酚(masoprocol)；
- (17) 內皮素拮抗劑；
- (18) 類視黃素受體拮抗劑，諸如維甲酸(tretinoin)或阿利維甲酸(alitretinoin)；
- (19) 免疫調節劑，諸如來那度胺(lenalidomide)、泊利度胺(pomalidomide)或撒利多胺(thalidomide)；
- (20) 激酶(例如酪氨酸激酶)抑制劑，諸如伊馬替尼(imatinib)、達沙替尼、安瑞沙尼布、尼沙尼布(nisampleinib)、吉非替尼、索拉非尼、舒尼替尼、拉帕替尼或TG100801；
- (21) 非類固醇消炎劑，諸如塞內昔布(celecoxib)；
- (22) 人類顆粒球群落刺激因子(G-CSF)，諸如非格司亭(filgrastim)；
- (23) 醛葉酸或甲醯四氫葉酸鈣；
- (24) 整合素拮抗劑，諸如整合素 $\alpha 5\beta 1$ -拮抗劑；
- (25) 核因子 $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$)拮抗劑，諸如OT-551，其亦係抗氧化劑。
- (26) 豪豬抑制劑，諸如CUR61414、環巴胺、GDC-0449及抗豪豬抗體；

(27) 組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑。諸如SAHA (亦稱為伏立諾他 (vorinostat))、PCI-24781、SB939、CHR-3996、CRA-024781、ITF2357、JNJ-26481585或PCI-24781；

(28) 類視黃素，諸如異維甲酸(isotretinoin)；

(29) 肝細胞生長因子/分散因子(HGF/SF)拮抗劑，諸如HGF/SF單株抗體；

(30) 合成化學物質，諸如抗新普拉通(antineoplaston)；

(31) 抗糖尿病劑，諸如羅格列酮(rosiglitazone)；

(32) 抗瘧疾藥及殺阿米巴(amebicidal)藥，諸如氯奎(chloroquine)；

(33) 合成緩激肽，諸如RMP-7；

(34) 血小板衍生生長因子受體抑制劑，諸如SU-101；

(35) Flk-1/KDR/VEGFR2、FGFR1及PDGFR β 之受體酪胺酸激酶抑制劑，諸如SU5416及SU6668；

(36) 消炎劑，諸如柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)；

(37) IL-6路徑抑制劑，諸如托西利單抗(tocilizumab)；及

(38) TGF- β 反向療法。

【0176】 可與化合物1組合投與個體之其他療法之非限制性實例包括：天然產生之促性腺激素釋放激素之合成九肽類似物，諸如乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)；非類固醇抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)或尼魯胺(nilutamide)；非類固醇雄激素受體抑制劑，諸如；類固醇激素，諸如孕酮(progesterone)；抗真菌劑，諸如糖皮質激素，諸如潑尼松(prednisone)；磷酸雌莫司汀鈉；及雙膦酸鹽，諸如帕米膦酸鹽(pamidronate)、阿倫膦酸鹽(alendronate)及利塞膦酸鹽(risedronate)。

【0177】可與化合物1組合使用之療法之其他特定實例包括(但不限於)特異性結合至腫瘤特異性抗原或腫瘤相關抗原之抗體，例如抗EGFR/HER-1抗體。

【0178】可與化合物1組合使用之療法之其他特定實例包括(但不限於)與免疫療法相關之藥劑，例如細胞介素、介白素及疫苗。

【0179】可與化合物1組合用作療法之緩解與本文所述之病狀相關之副作用之藥劑的特定實例包括(但不限於)：止吐藥，例如鹽酸昂丹司瓊(Ondansetron hydrochloride)、鹽酸格拉司瓊(Granisetron hydrochloride)、勞拉西泮(Lorazepam)及地塞米松(Dexamethasone)。

【0180】在某些態樣中，本文提供用於治療本文所述之病狀的組合療法包含投與化合物1與用以治療及/或處理副作用之一或多種藥劑組合，該副作用係諸如出血(通常暫時低級流鼻血)、動脈及靜脈血栓形成、高血壓、傷口癒合經延、無症狀蛋白尿、鼻隔膜穿孔、與高血壓有關連之可逆後腦白質病症候群、輕度頭痛、共濟失調、頭痛、嘶啞、噁心、嘔吐、腹瀉、皮疹、甲下出血、骨髓抑制、疲勞、甲狀腺功能低下、QT間隔延長或心臟衰竭。

【0181】在某些實施例中，化合物1不與主要藉由CYP2D6代謝之藥物(諸如抗抑鬱劑(例如三環抗抑鬱劑、選擇性血清素再吸收抑制劑及其類似物)、抗精神病藥、 β 腎上腺素激導性受體阻斷劑或某些類型之抗心律不齊藥)組合用以治療本文所述之病狀。

【0182】

套組

本文提供一種醫藥包裝或套組，其包含一或多個填充有化合物1或其

醫藥組合物之容器。另外，醫藥包裝或套組中亦可包括一或多種適用於治療病狀之其他療法或其他相關藥劑。本文亦提供一種醫藥包裝或套組，其包含一或多個填充有本文所述之醫藥組合物之成分中之一或多者之容器。視情況與此類套組相關聯的可為呈由管理醫藥或生物產品之製造、使用或銷售的政府機構所規定之形式的注意事項，該注意事項反映該機構批准製造、使用或銷售用於人類投與。

【0183】

患者群體

在一些實施例中，根據本文所提供之方法進行本文所述之病狀治療之個體係患有或診斷患有本文所述之病狀的人類。在其他態樣中，根據本文所提供之方法進行本文所述之病狀治療之個體易感或易患本文所述之病狀之人類。在一些態樣中，根據本文所提供之方法進行本文所述之病狀治療之個體係具有顯現本文所述之病狀風險之人類。

【0184】 在一個態樣中，根據本文所提供之方法進行本文所述之病狀治療之個體係人類嬰兒。在另一態樣中，根據本文所提供之方法進行本文所述之病狀治療之個體係人類幼兒。在另一態樣中，根據本文所提供之方法進行本文所述之病狀治療之個體係人類兒童。在另一態樣中，根據本文所提供之方法進行本文所述之病狀治療之個體係人類成人。在另一態樣中，根據本文所提供之方法進行本文所述之病狀治療之個體係中年人。在另一態樣中，根據本文所提供之方法進行本文所述之病狀治療之個體係老年人。

【0185】 在某些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤治療之個體具有轉移至身體之其他區域(諸如骨骼、肺及肝臟)的惡性贅瘤。在某些

態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤治療之個體具有緩解之贅瘤。在一些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤治療之個體具有贅生性病狀之復發。在某些態樣中，根據本文所提供之方法進行治療之個體經歷一或多種與贅瘤相關之腫瘤之復發。

【0186】 在某些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體為約1至約5歲、約5至10歲、約10至約18歲、約18至約30歲、約25至約35歲、約35至約45歲、約40至約55歲、約50至約65歲、約60至約75歲、約70至約85歲、約80至約90歲、約90至約95歲、或約95至約100歲或其間之任何年齡之人類。在一特定態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係18歲或年長的人類。在一特定態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係年齡在1歲至18歲與之間的人類兒童。在某一態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係年齡在12歲與18歲之間的人類。在某一態樣中，個體係男人。在另一態樣中，個體係女性。在一個態樣中，個體係未懷孕或不進行母乳哺育之女人。在一個態樣中，個體係懷孕，或將/可懷孕，或係進行母乳哺育之女性。

【0187】 在特定態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係呈免疫功能不全狀態或免疫抑制狀態之人類。在某些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係接受免疫抑止療法或自其中恢復之人類。在某些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係患有惡性贅瘤(例如轉移性癌症)、AIDS或細菌感染或具有患有其風險之人類。在某些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係經歷、將經歷或已

經歷手術、藥物療法(諸如化學療法)、激素療法及/或輻射療法之人類。

【0188】 在特定態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體罹患例如中風或心臟血管病狀之可需要VEGF療法之病狀，其中除化合物外可禁止投與抗血管生成療法。舉例而言，在某些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體遭受中風或罹患心臟血管病狀。在一些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係經歷循環問題之人類。在某些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係患有糖尿病性多發性神經病或糖尿病性神經病之人類。在一些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係接受VEGF蛋白質療法之人類。在其他態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體不係接受VEGF蛋白質療法之人類。

【0189】 在一些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體在除化合物外之療法的任何不良作用或不耐受性顯現之前投與化合物或其醫藥組合物或組合療法。在一些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係難治性患者。在某一態樣中，難治性患者係難以用標準療法(例如手術、輻射、抗雄激素療法及/或藥物療法(諸如化學療法))治療之患者。在某些態樣中，當贅瘤或非贅生性病狀尚未顯著根除及/或一或多種症狀尚未顯著緩解時，患有贅瘤或非贅生性病狀之患者難以用療法治療。可藉由分析贅瘤或非贅生性病狀之治療有效性之領域中已知之任何方法，使用在此類情形下本領域可接受之「難治性」之含義，在活體內或活體外確定患者是否難治性。在各個態樣中，當一或多種與贅瘤相關之腫瘤未減小或有所增大時，患有贅瘤之患者

係難治性的。在各個態樣中，當一或多種腫瘤轉移及/或擴散至其他器官中時，患有贅瘤之患者係難治性的。

【0190】 在某些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係已證實難以用除用化合物治療外之療法治療但亦不再用此等療法之人類。在某些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係已接受諸如手術、藥物療法(諸如化學療法)、抗雄激素療法或輻射之一或多種習知抗贅生性療法之人類。此等患者之中存在難治性患者、太幼小而不適用習知療法之患者及儘管用現有療法治療但腫瘤仍復發之患者。

【0191】 在一些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係易對習知療法產生不良反應之人類。在一些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係在投與化合物1或其醫藥組合物之前尚未接受療法，例如藥物療法(諸如化學療法)、手術、抗雄激素療法或輻射療法之人類。在其他態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係在投與化合物1之前已接受療法之人類。在一些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體係已經歷先前療法之不良副作用或先前療法由於人類不可接受之含量毒性而中斷之人類。

【0192】 在一些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體之前尚未暴露於其他抗血管生成療法(例如抗VEGF單株抗體、抗VEGFR單株抗體、酪胺酸激酶抑制劑或其他血管生成路徑調節劑)。在特定態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體不具有不受控制之高血壓、大出血、HIV感染或近期急性心臟血

管事件。在一些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體具有心肌梗塞、不穩定絞痛、冠狀動脈/周邊動脈繞道移植、充血性心臟衰竭、腦血管意外、短暫缺血發作、動脈血栓栓塞事件或肺栓塞。

【0193】 在一些態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體尚未接受及/或將不接受主要由CYP2D6代謝之藥物。在特定態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體在接受化合物或其醫藥組合物之前1、2、3或4週及在接受化合物或醫藥組合物之後1、2、3或4週尚未接受且將不接受主要藉由CYP2D6代謝之藥物。此類藥物之實例包括(但不限於)一些抗抑鬱劑(例如三環抗抑鬱劑及選擇性血清素吸收抑制劑)、一些抗精神病劑、一些 β -腎上腺素激導性受體阻斷劑及某些抗心律不齊藥。在特定態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體不接受、尚未接受及/或將不接受他莫昔芬。在特定態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體在接受化合物或其醫藥組合物之前1、2、3或4週及在接受化合物或醫藥組合物之後1、2、3或4週尚未接受且將不接受他莫昔芬。在特定態樣中，根據本文所提供之方法進行贅瘤或非贅生性病狀治療之個體已接受他莫昔芬，例如在接受化合物或其醫藥組合物之前持續1、2、3或4週。

【0194】

特定實例

本發明將參考以下非限制性特定實例進一步加以理解。詳言之，實例表明膠囊及錠劑劑型之用途，及餵飼或禁食狀態下賦形劑選擇對化合物

(Cpd)1負載、溶解性及生物可利用性之影響，及包含化合物1及聚合物之SDI在各種組合物及調配物中之穩定性。

【0195】

實例1

噴霧乾燥中間體溶解性研究

材料及方法

使用以下賦形劑及其他材料(表2)製備本文所描述之調配物。

表2

活性及非活性材料

材料
化合物1a結晶
化合物1b結晶
聚乙烯吡咯啉酮K-30聚合物(PVP K30)
聚乙烯吡咯啉酮K-90聚合物(PVP K90)
甲基纖維素E5 (HPMC低黏度級)
十二烷基硫酸鈉(SDS或SLS)
泊洛沙姆188 (Pol 188)
泊洛沙姆407 (Pol 407)
Gelucire 44/14 (Gel 44/14)
Gelucire 50/13 (Gel 50/13)
微晶纖維素Avicel-102 (MCC)
A型交聯羧甲纖維素鈉(CCS)

【0196】

製備噴霧乾燥中間體之方法

對於以所述組合物及調配物使用，結晶形式之化合物1a或化合物1b及視情況選用之賦形劑之溶液使用小型Büchi B-290實驗室規模噴霧乾燥器藉由噴霧乾燥共同沈澱。溶液藉由蠕動泵經由噴嘴噴霧以提供包含呈非

晶形式之化合物1及視情況選用之共同沈澱之賦形劑之SDI。在室溫下使獲得之SDI樣品保持於真空下24小時之時段以移除殘餘溶劑。

【0197】術語「組合物」係指使用熟習此項技術者已知之技術以溶液形式製備之包含如本文所述之SDI及視情況選用之賦形劑的產品。

【0198】術語「調配物」係指使用熟習此項技術者已知之乾式摻合技術製備之包含如本文所述之組合物及其他賦形劑的產品。

【0199】**X射線粉末繞射(XRPD)**：SDI之結晶或多晶形特徵藉由使用Siemens D-5000 X射線繞射儀用Co α K輻射($\lambda = 1.7890 \text{ \AA}$)經 $3-40^\circ 2\theta$ 之範圍以 $0.017^\circ 2\theta \text{ s}^{-1}$ 之掃描速度進行XRPD來測定。

【0200】**差示掃描熱量測定(DSC)**：DSC量測結果使用DSC1型Mettler Toledo差示掃描量熱計在25至240°C之溫度範圍及10及25°C min^{-1} 之加熱速率下在50 mL min^{-1} 之氮氣吹掃下獲得。鈹用作校正標準物。使用密封鋁盤(40 μL)分析樣品。

【0201】**熱解重量分析(TGA)**：TGA分析藉由自動模組化Mettler ToledoTGA/DSC1執行。在以50 mL min^{-1} 吹掃之經控制氮氣氛圍中進行該分析。溫度範圍係25至120°C，加熱速率係10°C min^{-1} 。對於TGA，將樣品置放於氧化鋁坩堝(70 μL)中。

【0202】**水測定**：水測定使用795型Metrohm Titrino藉由Karl Fisher滴定執行。商業製備之試劑效價含有一定比例之咪唑、碘、二氧化硫及乙醚以使得1 mL 試劑與大致2 $\text{mg H}_2\text{O}$ 反應。系統配備有適合的乾燥劑，且在各系列樣品分析之前使用恰好10 μL 純化水執行3次量測來校準溶液。此等量測結果之相對標準差限制在小於或等於2.0%。

【0203】

聚合物選擇及化合物負載

SDI批料(表3)使用上文所述之方法在40%至70%範圍內之化合物1負載下製備。對於由PVP K30製得之SDI批料，最高化合物1負載為80%。選擇50%至70%範圍內之負載以評估SDI中作為聚合物之PVP K90及HPMC E5。各SDI批料藉由在室溫(RT)下在攪拌下使化合物1及聚合物溶解在DCM:EtOH 80:20溶劑系統(200 mL)中獲得。

表3

聚合物選擇及負載

樣品編號	負載(%)	(gm)	聚合物	(%)	(gm)
1	40	2.0	PVP K30	60	3.0
2	100	2.5	--	0	0
3	50	2.5	PVP K30	50	2.5
4	60	3.0	PVP K30	40	2.0
5	70	3.5	PVP K30	30	1.5
6	80	4.0	PVP K30	20	1.0
7	50	2.5	PVP K90	50	2.5
8	70	3.5	PVP K90	30	1.5
9	50	2.5	HPMC E5	50	2.5
10	70	3.5	HPMC E5	30	1.5

【0204】 如本文所述，SDI樣品在加速條件40°C /75%相對濕度下在敞口及聚丙烯(PP)封蓋之高密度聚乙烯(HDPE)瓶子中保溫以測定非晶形式穩定性。

【0205】 樣品藉由以下評估：

- 1- 零時及穩定位置之後續時間點之非晶形狀態之XRPD
- 2- 零時於SDS、泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、Gelucire 44/14及Gelucire 50/13之水溶液(5% w/w)中長達24小時之動力學溶解性

3- 零時之DSC及TGA熱分析圖及穩定位置之後續時間點之DSC

4- 零時0.4 mg/mL之活體內代表性濃度之化合物1於水中及於SDS、泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、Gelucire 44/14及Gelucire 50/13之水溶液(5% w/w)中的溶解性

【0206】

噴霧乾燥方法及結果

為獲得具有改良之溶解性的穩定SDI且為避免化合物1之活體內沈澱或再結晶，使用上文所述之噴霧乾燥技術以獲得包含與根據表3之聚合物複合之沈澱之非晶形化合物1的SDI。

【0207】 為產生SDI，使用表4中所示之噴霧乾燥方法參數使結晶化合物1a或化合物1b與PVP-K30或HPMC複合。各SDI之組合物以及所獲得之產率示於表5中。

【0208】 如表4中所示，在較大濃度之化合物1a或化合物1b下及/或當使用PVP90時，修改方法參數以使產量達至最大。一般而言，所選聚合物容易溶解於溶劑系統中，產生非黏稠澄清/透明液體，但SDI樣品9(HPMC 50%)除外，在其中一些極精細粒子仍保持懸浮。

【0209】 在表4中，入口溫度(In)及出口溫度(Out)以℃展示，霧化氣壓(Air)以mm展示，噴霧氣體流量(Gas)以L/h展示，抽風機速率(ASP)及泵速率(Pmp)以%展示，體積流量(Vol)以m³/h展示，且進料流量(Feed)以mL/min展示。噴霧氣體流量根據製造商之說明書確定，且實際進料流量藉由根據泵運作時間使用之溶液的體積計算。

【0210】 術語「產率_{tot}」係指藉由組合自噴霧筒、漩渦機及收集容器回收之材料計算之總產率之百分比(%)。術語「產率_{ccv}」係指自漩渦機/

收集容器回收之組合量之百分比(%)。

表4

噴霧乾燥方法參數

樣品編號	In	Out	Air	Gas	Asp	Vol	Pmp	Feed
2	65-67	36-42	40	473	90	35	25	7.5
3	64-67	41-45	40	473	90	35	20	6.0
4	63-66	41-46	40	473	90	35	20	6.0
5	63-66	42-45	40	473	90	35	20	6.0
6	63-67	43-49	40	473	90-95	35-37	20-25	6.0-7.5
7	74-77	43-46	25-40	301-473	90-95	35-37	10-20	3.5-6.0
8	63-71	47-38	30-50	357-536	90	35	10-20	3.5-6.0
9	62-69	41-45	40	473	90	35	20	6.0
10	64-67	40-43	40	473	90	35	20	6.0

表5

SDI產率

樣品編號	產率 _{tot} (%)	產率 _{ccv} (%)
2	67.1	ND
3	44.5	44.5
4	50.8	50.8
5	42.8	30.7
6	49.8	26.8
7	35.1	0.0
8	70.3	30.8
9	76.0	76.0
10	76.1	76.1

【0211】 一般而言，沈澱之SDI樣品具有所需粒度，但粒子具有黏稠性質。

【0212】 僅自收集容器檢索到來自樣品9及10之SDI樣品。

【0213】 來自樣品7及8之SDI樣品提供流動性相對不良之精細的黏

稠黏性聚結物。另外，在噴霧乾燥期間此等樣品形成纖維。50%之PVP K90 (樣品7)之濃度致使在乾燥腔室中形成完整長絲。表5中所示範圍內之不同方法參數不能避免纖維形成。纖維形成似乎取決於PVP K90濃度。降低至30% PVP K90 (樣品h)在收集容器中提供相對低產率(30.8%)。

【0214】

SDI分析結果

XRPD

共同沈澱之SDI批料之非晶形含量藉由XRPD評估。各SDI樣品之XRPD圖案典型地指非晶形材料。

【0215】

TGA

TGA量測結果以樣品溫度及時間之函數展示質量損失之速率，在25與120°C之間並無重大質量損失。在測試產物中未偵測到剩餘溶劑。殘餘溶劑之揮發通常與TGA期間樣品之最初重量損失相關。

【0216】

DSC

在10°C/min之加熱速率下獲得DSC熱分析圖。各SDI展示表6中所示之玻璃轉變溫度(GTT)(以°C計)及熱容量(HC)(以J g⁻¹ k⁻¹計)下85°C與105°C之間的吸熱峰(Endo值)拐點。一般而言，結果展示，玻璃轉變溫度係組合物中所用之聚合物之量及類型的函數。

【0217】 吸熱峰(Endo)(以°C計)可與具有不同熔點之各種晶體改變之發生相關。放熱峰(Exo)(以°C計)可藉由結晶、固-固轉變、分解或化學反應闡述。各峰之焓(Ey)(以J g⁻¹計)亦示於表6中。

【0218】 對於樣品3，不可見可偵測的放熱轉變。對於樣品5及6，可見通常與材料結晶相關之放熱轉變。對於樣品6，表示熔融過程之吸熱轉變發生在158℃ 與224℃ 之間。放熱轉變峰之面積與SDI化合物1濃度成正比。

【0219】 對於樣品8、9及10，不可見可偵測的放熱峰。

【0220】 對於樣品4及5，分別觀測到具有207及221℃ 之熔融溫度的第二小吸熱峰。

【0221】 對於樣品3及6，在25℃/min之加熱速率下獲得之比較性DSC熱分析圖一般展示觀測到之峰的面積增加。對於樣品6，25℃/min熱分析圖與10℃/min熱分析圖類似，且在25℃/min下放熱峰溫度具有略微較高之變換。

【0222】 術語「NO」表示「未觀測到」，且術語「ND」表示「未測定」。

表6

DSC結果

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
1	102.2	0.57	NO	NO	187.3	-40.65
2	86.7	ND	133.75	65.35	224.0	-105.10
3	96.4	1.06	NO	ND	NO	ND
4	95.4	0.66	NO	ND	188.8/206.5	-16.17/-1.75
5	95.9	0.52	176.0	14.39	210.9	-33.23
6	91.5	0.50	165.9	48.77	217.4	-55.30
7	92.9	0.55	NO	ND	173.7	-25.57
8	102.5	0.39	185.3	9.79	212.4	-22.03
9	93.5	0.62	NO	ND	189.5	-2.91
10	89.1	0.47	NO	ND	158.7/221.4	-2.63/-0.50

【0223】

SDI及界面活性劑(5% w/w)於水溶液中之溶解性

在室溫下，在0及24小時之取樣時間下，在不同水性介質中量測結晶化合物1b及非晶形SDI之溶解性(表7及8)。製備結晶化合物1b及非晶形SDI於具有選自SDS、泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、Gelucire 44/14及Gelucire 50/13之界面活性劑的飽和溶液中之水性懸浮液(5% w/w)。

【0224】 Gelucire 50/13溶液不透明，顯示並非所有Gelucire均溶解。該溶液之半透明度並不足以確定添加足夠的材料以提供飽和溶液之時間。因而，使溶液靜置以使得過量Gelucire沈澱，且將上清液回收且用於進行溶解性研究。Gelucire 50/13於溶液中之確切濃度未知。SDI在Gelucire 50/13中之溶液展示在24小時之後大量沈澱。

【0225】 術語「NR」表示「不可再現」，且術語「SP」表示「顯著沈澱」。

表7

溶解性(µg/mL)

溶液	時間	化合物1b	樣品2	樣品1
SDS	0小時	2.4	224.7	1756
	24小時	6.2	32.4	195.4
Pol 188	0小時	0.2	0.7	2.8
	24小時	0.0	4.3	2.2
Gel 44/14	0小時	14.7	142.5	124.7
	24小時	23.6	58.4	57.6
Gel 50/13	0小時	7.8	677.4	2939
	24小時	23.0	371.5	128.1

表8

溶解性(μg/mL)

溶液	時間	3	4	5	6	7	8	9	10
SDS	0小時	0.0	152.9	0.0	201.6	0.0	94.9	134.6	180.8
	24小時	SP	SP	SP	154.6	SP	SP	SP	SP
Pol 188	0小時	3.1	0.5	164.2	2.9	6.2	0.0	0.9	716.9
	24小時	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
Pol 407	0小時	0.0	0.0	7.7	101.0	739.4	0.0	NR	0.0
	24小時	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
Gel 44/14	0小時	52.5	73.0	105.2	66.9	58.1	69.1	130.3	0.0
	24小時	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
Gel 50/13	0小時	133.2	560.0	0.0	280.8	156.8	0.0	0.0	1579
	24小時	102.3	310.2	SP	132.1	SP	SP	SP	1421

【0226】 驗證樣品c及e在SDS中之溶解性(表9)。SDS溶液澄清且使SDI過量添加至容器中。超聲處理溶液5分鐘，振盪2分鐘且靜置5分鐘。經由具有0.45 μm耐綸過濾器之注射器將上清液轉移至HPLC小瓶中。即刻注射樣品(系統在起始溶解性測試之前預條件化)。

表9

溶解性(μg/mL)

溶液	時間	樣品c	樣品e
SDS	0小時	12116*	1809
	2小時	248.9	507.9
	24小時	0.0	163.8

*此值不可再現。

【0227】 表8及9中所示之結果指示在界面活性劑存在下在SDI中選擇PVP及HPMC聚合物會影響溶解性。

【0228】
SDI (300-400 μg/mL)及界面活性劑(5% w/w)於水溶液中之溶解性

視所需劑量負載而定，在37℃下使各種量之SDI溶解於具有選自SDS、泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、Gelucire 44/14及Gelucire 50/13之界面活性劑的飽和溶液中(如表10中所示)。

【0229】 舉例而言，使量在5% (0.3 mg/mL)與95% (0.4 mg/mL)之間的SDI溶解於具有泊洛沙姆407或Gelucire 50/13之溶液中。能夠使相對較小量之SDI溶解於SDS、泊洛沙姆188及Gelucire 44/14溶液中。在0.4 mg/mL之標稱SDI濃度下，SDS、泊洛沙姆407及Gelucire 50/13溶液使SDI保持於溶液中長達2小時。

【0230】 對於PVP K30樣品5及PVP K90樣品8，在70%化合物1負載下達到較大溶解性。樣品5及8能夠於Gelucire 50/13及泊洛沙姆407中保持該SDI濃度且於SDS中以一定程度保持。

【0231】 對於HPMC E5樣品9及10，在除泊洛沙姆188外之所有溶液中保持約0.2至約0.3 mg/mL之SDI濃度。對於樣品9及10，化合物1負載與溶解性之間無相關性。

表10
400 µg/mL下之溶解性(µg/mL)

	時間	1	2	3	4	5	6	8	9	103
水	0小時	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	2小時	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8	0.0	0.0	0.0
SDS	0小時	69.0	387.3	213.5	295.6	197.4	93.2	74.9	302.3	247.7
	2小時	54.3	97.0	92.6	235.6	87.6	38.8	54.5	274.3	269.0
Pol 188	0小時	80.9	56.3	92.8	18.0	105.1	19.7	175.2	276.0	129.6
	2小時	0.1	0.1	0.6	0.6	0.0	0.5	0.1	24.3	0.9
Pol 407	0小時	133.3	300.2	287.4	360.0	326.6	162.2	346.0	319.5	263.4
	2小時	138.8	310.1	313.2	357.3	364.3	151.0	369.7	371.2	363.2
Gel 44/14	0小時	85.0	291.8	380.2	336.1	98.9	222.5	380.6	331.7	333.2

	時間	1	2	3	4	5	6	8	9	103
	2小時	87.4	43.9	0.0	153.1	101.7	67.5	169.1	116.5	318.2
Gel 50/13	0小時	156.9	332.3	264.3	331.8	282.8	312.7	349.7	261.7	184.5
	2小時	155.5	239.6	299.7	336.6	323.1	264.6	362.0	327.8	352.4

【0232】

實例2

所選SDI-界面活性劑組合物之溶解性

具有50-60%之最大化合物1負載之組合物展示根據DSC及熱台顯微術資料在高溫下非晶形式之結晶受限。

【0233】 短期穩定性研究指示關於化合物1結晶/再結晶使用PVP K30或HPMC E5與之間並無顯著差異。兩者展示SDI之有利溶解性特徵。然而，PVP SDI與HPMC E5 SDI之間的溶解比較展示HPMC E5 SDI之溶解型態大大改良。

【0234】

HPMC E5溶解性

在各種有機溶劑中測試HPMC E5、HPMC E5/Cpd 1及HPMC E5/Cpd 1/泊洛沙姆407溶解性(參見表11及12中所示之結果)。組合物在室溫下在攪拌下個別分散於溶劑中。首先溶解HPMC E5及泊洛沙姆407 (若使用)提供50:50溶液，接著添加化合物1且完全溶解，之後添加DCM以提供87.5:12.5及86:14之比率的溶液。

【0235】 在表12中，DCM:DMSO (77:23)溶劑系統使用DCM:DMSO (65:35) HPMC E5溶液藉由添加其他DCM來製備。

表11

HPMC E5 (mg/mL)溶解性

溶劑系統	HPMC E5	說明
THF 100%	30	不透明
MeOH 100%	30	不透明
EtOH-95 100%	30	不透明
IPA 100%	60	不可溶
DCM 100%	60	不透明
丙酮	30	不透明
丙酮:DCM (50:50)	15	不透明
DCM:THF (33:67)	20	不透明
DCM:MeOH (50:50)	40	完全溶解
DCM:MeOH (50:50)	50	完全溶解
DCM:MeOH (50:50)	60	完全溶解
DCM:MeOH (80:20)	40	澄清且具有一些懸浮小/微小粒子
DCM:MeOH (87.5:12.5)	15	溶解，極澄清
DCM:MeOH (86:14)	26	溶解，極澄清
DCM:EtOH-95 (80:20)	40	澄清且具有一些懸浮小/微小粒子
DCM:EtOH-95 (50:50)	40	澄清
DCM:IPA (50:50)	30	澄清且具有一些懸浮小/微小粒子
DCM:EtOH-95 (50:50)	30	溶解但非快速溶解於DCM:MeOH(50:50)中
DCM:EtOH-95 (86:14)	20	澄清且具有一些懸浮小/微小粒子
DCM:DMSO (50:50)	109	完全溶解
DCM:DMSO (65:35)	50	完全溶解
DCM:DMSO (80:20)	50	澄清且具有一些懸浮小/微小粒子
DCM:DMSO (95:5)	50	不透明

表12

SDI (化合物1/HPMC E5/泊洛沙姆407)溶解性

溶劑系統	HPMC E5 (mg/mL)	Pol 407 (mg/mL)	(mg/mL)	說明
DCM:MeOH (50:50)	60	20	0	完全溶解
DCM:MeOH (50:50)	60	20	120	不可溶
DCM:MeOH (87.5:12.5)	15	5	30	完全溶解

溶劑系統	HPMC E5 (mg/mL)	Pol 407 (mg/mL)	(mg/mL)	說明
DCM:MeOH (50:50)	50	0	70	不可溶
DCM:MeOH (86:14)	26	0	35	完全溶解
DCM:EtOH-95 (50:50)	50	0	63	不可溶
DCM:EtOH-95 (86:14)	20	0	29	澄清且具有一些懸浮小/ 微小粒子
DCM:DMSO (65:35)	50	0	115	完全溶解
DCM:DMSO (77:23)	33	0	77	完全溶解

【0236】

噴霧乾燥溶液中之固體含量

在不同溶劑系統中評估用於大規模製造之噴霧乾燥溶液中可接受之固體之最大量(亦即組合起始物質之溶解性)。在室溫下在攪拌下將HPMC E5聚合物添加至溶劑系統中，之後添加化合物1b。在30分鐘之後及在使樣品靜置長達72小時之時段之後視覺上評估溶解性。

【0237】 如表13至16中所示，溶液中可接受之固體之量視時間、各起始物質之量及溶劑系統而定。

【0238】 如表13中所示，溶劑系統中所用之SDI使用在以下實例6中所述之用於SDI樣品28之程序以兩個步驟製備。

【0239】 如表14中所示，溶劑系統中所用之SDI使用用於SDI樣品28之程序以兩個步驟製備。在DCM:MeOH系統中，將化合物1b (3 gm)及HPMC E5 (2 gm)之組合溶解(5% w/v)於100 mL體積之系統中。術語「NT」表示「未測試」，術語「VSS」表示「極輕微沈降」且術語「SS」表示「輕微沈降」。

【0240】 如表16中所示，將化合物1b (6 gm)及HPMC E5 (4 gm)之組合溶解(10% w/v)於DCM:DMSO (50:50) (100 mL)中。術語「VSS」表

示「極輕微沈降」，且術語「SS」表示「輕微沈降」。

【0241】 如表15中所示，將化合物1b (4.5 gm)及HPMC E5 (3 gm)之組合溶解(7.5% w/v)於DCM:DMSO (65:35) (100 mL)中。術語「SS」表示「輕微沈降」。

表13

固體含量(2.5% w/v)

時間	DCM:EtOH-95 (80:20)	DCM:MeOH (87.5:12.5)
0分鐘	實際上溶解	完全溶解

表14

固體含量(5% w/v)

時間	DCM:EtOH-95 (87.5:12.5)*	DCM:MeOH (87.5:12.5)*	DCM:DMSO (50:50)	DCM:DMSO (65:35)
0分鐘	部分溶解(混濁溶液)	部分溶解	完全溶解	完全溶解
15分鐘	SS	VSS澄清溶液	NT	NT
3 h	SS	VSS澄清溶液	NT	NT
24 h	SS (在攪拌下混濁)	VSS澄清溶液	NT	NT

表15

固體含量(7.5% w/v)

時間	DCM:DMSO (50:50)	DCM:DMSO (65:35)
0分鐘	部分溶解	部分溶解
15分鐘	VSS澄清溶液	SS澄清溶液
3小時	VSS澄清溶液	SS澄清溶液
24小時	實際上完全溶解	VSS澄清溶液
24-72小時	完全溶解	完全溶解

表16

固體含量(10.0% w/v)

時間	DCM:DMSO (50:50)
0分鐘	部分溶解
15分鐘	SS澄清溶液
3小時	SS澄清溶液
24小時	實際上完全溶解
24-72小時	完全溶解

【0242】

SDI-界面活性劑噴霧乾燥方法及結果

化合物1/聚合物/界面活性劑共同沈澱之SDI組合物使用先前所描述之噴霧乾燥技術藉由固體分散體獲得。方法參數設定為表17中所列舉之條件。SDI之組成及產率示於表18中。

【0243】 在表17中，入口溫度(In)及出口溫度(Out)以℃展示，霧化氣壓(Air)以mm展示，噴霧氣體流量(Gas)以L/h展示，抽風機速率(Asp)及泵速率(Pmp)以%展示，體積流量(Vol)以m³/h展示，且進料流量(Feed)以mL/min展示。噴霧氣體流量根據製造商之說明書確定，且實際進料流量藉由根據泵運作時間使用之溶液的體積計算。

表17

噴霧乾燥方法參數

樣品編號	In	Out	Air	Gas	Asp	Vol	Pmp	Feed
11	63-68	41-42	40	473	90	35	20-22	5-6
12	63-67	39-42	40	473	90	35	22	5-6
23	63-66	39-42	40	473	90	35	22	6-7
14	66-68	42-45	35	414	90	35	22	5-6
15	64-67	39-43	35	414	90	35	22	6-7
16	62-67	37-41	35	414	90	35	22	6-7
17	63-68	39-46	40	473	90	35	22	6-7
18	64-67	37-40	40	473	90	35	22	6-7
19	64-68	35-37	40	473	90	35	22	6-7
20	63-70	35-40	35	414	90	35	22	6-7

【0244】 如表1中所示，使材料溶解於溶劑系統中，產生非黏稠完全透明液體。樣品11、12、13、14、15、16、17及20藉由使材料溶解於溶劑混合物(200 mL)中來製備。

【0245】 對於樣品18及19，HPMC E5將溶解於50:50 DCM:MeOH (25 mL:25 mL)混合物中，接著添加界面活性劑，之後添加純淨的DCM (150 mL)，逐步分散直至完全溶解。

【0246】 來自樣品12及19之SDI樣品得到約78%至約80%範圍內之產率。在35 mm之霧化氣壓(414標準公升/小時)下來自14及16之SDI樣品得到約76%至約77%範圍內之產率。

【0247】 術語「產率_{ccv}」係指自漩渦機/收集容器回收之組合量之百分比(%)。

表18
SDI (化合物1/聚合物/界面活性劑)組合物

樣品編號	溶劑系統	Cpd 1 (%)	聚合物(%)	界面活性劑(%)	產率 _{ccv} (%)
11	DCM:EtOH (80:20)	60	HPMC E5 (40)	無	74.2
12	DCM:EtOH (80:20)	60	PVP K30 (30)	Pol 407 (10)	67.9
13	DCM:EtOH (80:20)	60	PVP K30 (30)	Gel 50/13 (10)	67.6
14	DCM:EtOH (80:20)	60	PVP K30 (38)	Pol 407 (2)	75.9
15	DCM:EtOH (80:20)	60	PVP K30 (38)	Gel 50/13 (2)	76.9
16	DCM:EtOH (80:20)	60	PVP K30 (38)	SLS (2)	70.5
17	DCM:MeOH (87.5:12.5)	60	HPMC E5 (30)	Pol 407 (10)	78.3
18	DCM:MeOH (87.5:12.5)	60	HPMC E5 (30)	Gel 50/13 (10)	80.1
19	DCM:MeOH (87.5:12.5)	60	HPMC E5 (38)	SLS (2)	78.3
20	DCM:MeOH (87.5:12.5)	50	PVP K30 (40)	Pol 407 (10)	72.2

【0248】

XRPD

來自樣品11、12、13、14、15、16、17及20之共同沈澱之界面活性劑-SDI之非晶形結構藉由XRPD評估(結果未示出)。各樣品之XRPD圖案

之特徵為非晶形材料。

【0249】

DSC

如表19中所示，在25℃/min之加熱速率下獲得DSC熱分析圖。僅樣品11、14、15、16及19在85℃與105℃之間清晰地觀測到表示玻璃轉變溫度(GTT)之吸熱拐點。

【0250】 樣品11可見放熱轉變(Exo)且樣品13、14、19及20可見較小程度之放熱轉變(Exo)。樣品12、13、15及17可見吸熱轉變(Endo)，且各樣品分別在約210℃、207℃、205℃及218℃觀測到一個熔融峰。

【0251】 術語「NO」表示「未觀測到」，且術語「ND」表示「未測定」。

表19

DSC結果

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
11	100.6	0.605	NO	ND	199.3	-0.72
12	NO	ND	136.3	8.12	207.9	-22.08
13	84.8	0.188	115.7/171.9	1.42/1.74	205.7	-23.32
14	103.3	0.580	142.0	2.48	193.6/NO	-16.78/ND
15	97.6	0.500	NO	ND	204.4	-11.23
16	104.1	0.557	NO	ND	NO	ND
17	NO	ND	NO	ND	218.1	-10.05
18	NO	ND	NO	ND	217.5	-2.15
19	94.59	0.476	NO	ND	195.1	-6.44
20	NO	ND	138.9	1.83	NO/NO/200.9	ND/ND/-25.84

【0252】

SDI-界面活性劑組合物於(5% w/w)水溶液中之溶解性

在37℃下，在2及6小時之後確定化合物1/聚合物/界面活性劑SDI組合物在不同水性介質中之溶解性(參見表20至23)。在各表中，T.C.表示基於樣品重量之假設所有材料均溶解之溶液的理論濃度。72小時結果僅為視覺觀察結果。

【0253】 在無界面活性劑但有泊洛沙姆407或Gelucire 50/13之情況下，含有HPMC E5之SDI組合物在2與6小時之間展示較高且較穩定的溶解性，得到387至436 µg/mL之間的濃度，表示理論濃度(TC)為93.5至100%。術語「理論濃度」係指如由材料重量所確定之溶解有所有材料之溶液之濃度。

【0254】 對於含有PVP K30及泊洛沙姆407或Gelucire 50/13之SDI組合物，溶解濃度在225至446 µg/mL之間(表示T.C.係55.8至99.8%)

表20

於水(400 µg/mL)中之溶解性(µg/mL)

樣品編號	TC	2小時	6小時	72小時
11	412.8	0.0	0.0	混濁
12	415.2	0.0	0.0	混濁
13	420.0	0.0	3.1	混濁
14	412.8	0.0	0.0	混濁
15	410.4	0.0	0.0	混濁
16	432.0	0.0	0.0	混濁
17	417.6	0.0	0.0	混濁
18	415.2	0.0	0.2	混濁
19	405.6	0.0	0.0	混濁
20	421.4	0.8	1.0	混濁

表21

於含1% SLS之水(400 µg/mL)中之溶解性(µg/mL)

樣品編號	TC	2小時	6小時	72小時
11	408.0	106.7	41.0	混濁
12	410.2	5.7	5.4	混濁
13	420.0	6.2	5.6	混濁
14	403.2	6.0	5.1	混濁
15	405.6	7.4	6.2	混濁
16	400.8	7.4	6.4	混濁
17	417.6	12.1	7.5	混濁
18	422.4	18.6	8.9	混濁
19	427.2	37.7	12.2	混濁
20	458.0	7.5	6.3	混濁

表22

於含5% 泊洛沙姆之水(400 µg/mL)中之溶解性(µg/mL)

樣品編號	TC	2小時	6小時	72小時
11	400.8	403.5	413.8	澄清
12	400.8	333.2	332.2	混濁
13	403.2	233.1	224.9	混濁
14	432.0	384.5	313.7	混濁
15	410.4	385.1	369.6	混濁
16	393.6	394.1	382.5	混濁
17	420.0	424.8	425.3	澄清
18	412.8	425.2	425.5	澄清
19	428.4	434.6	436.5	澄清
20	420.5	308.7	370.7	混濁

表23

於含5%Gelucire 50/13之水(400 µg/mL)中之溶解性(µg/mL)

樣品編號	TC	2小時	6小時	72小時
11	405.6	410.0	419.0	澄清
12	420.0	375.2	349.3	混濁
13	398.4	377.9	342.8	混濁
14	415.2	325.8	346.0	混濁
15	400.8	395.5	306.1	混濁
16	388.8	397.4	395.7	混濁
17	398.4	407.7	405.6	澄清
18	414.6	388.7	387.3	澄清
19	399.6	402.7	405.0	澄清
20	447.0	446.2	439.9	混濁

【0255】

實例3

所選摻合調配物之溶解性

SDI調配物樣品4、11、12及17用界面活性劑微晶纖維素(MCC-102)或泊洛沙姆407 (Pol 407)及崩解劑A型交聯羧甲纖維素鈉(CCS)調配(如表24中所示)。

【0256】 術語「內相」(IP)係指併入至SDI中之(多種)賦形劑；例如

SDI由噴霧乾燥組合之化合物1a或化合物1b、聚合物及界面活性劑而形成。含有IP界面活性劑之SDI隨後與表24中所示之其他成分混合以得到乾燥摻合調配物。術語「外相」(EP)係指如同其他視情況選用之(多種)賦形劑一樣包括於乾燥摻合調配物中之界面活性劑。

【0257】 調配物中之各者藉由以下來製備：使用研鉢及研杵輕柔乾式摻合，接著將粉末手動填充至00號(0.91 mL)明膠膠囊中，總計105 mg/蓋帽。

【0258】 將泊洛沙姆407界面活性劑在IP SDI實驗5及e中或在用於調配物中之EP SDI樣品1及3中之作用與不存在界面活性劑之調配物(實驗2及4)相比。

表24

乾燥摻合調配物

實驗編號	SDI樣品量(%)	聚合物(%)	Pol 407 (%)	MCC-102 (%)	CCS (%)
1	4 (52.2)	PVP K30 (34.8)	EP (10.0)	N/A	3.0
2	4 (52.2)	PVP K30 (34.8)	N/A	10.0	3.0
3	11 (52.2)	HPMC E5 (34.8)	EP (10.0)	N/A	3.0
4	11 (52.2)	HPMC E5 (34.8)	N/A	10.0	3.0
5	12 (52.2)	PVP K30 (26.1)	IP (8.7)	10.0	3.0
6	17 (52.2)	HPMC E5 (26.1)	IP (8.7)	10.0	3.0

【0259】

實例4

溶解乾燥摻合調配物

【0260】 進行關於乾燥摻合調配物之活體外溶解研究以確定餵飼或禁食狀態是否對調配物溶解性及溶解速率有影響。

【0261】 使用USP溶解設備II使含有根據本文提供之實例製備之調配物的膠囊溶解於禁食狀態模擬胃液(FastSSGF)中(圖1及2)。

【0262】 如圖1中所示，使來自表24中之實驗1至6之乾燥摻合調配物樣品21、22、23、24、25及26之膠囊分別溶解於槳葉速度100轉/分鐘(RPM)之含有0.1N HCl之1.5% SDS水溶液之FastSSGF (1000 mL)中。藉由視覺觀察，調配物樣品21略微不透明；樣品22不透明；樣品23形成略微不透明之懸浮液；樣品24具有極略微不透明的懸浮液；樣品25不透明且樣品26形成不透明懸浮液。

【0263】 調配物樣品23、24及26表明比樣品21、22及25更高的溶解速率。83與92%之間的樣品23經一至六個小時具有最高溶解速率。IP界面活性劑之使用展示對樣品26溶解無影響，但當在樣品21、22及25中(IP或EP)組合使用時導致溶解較慢。

【0264】 如圖2中所示，使樣品23、24及26在100 RPM之槳葉速度下溶解於800 mL FastSSGF中，且與溶解於1000 mL FastSSGF中之相同樣品相比。

【0265】 比較800及1000 mL FastSSGF中之樣品23、24及26展示，所有調配物之溶解速率隨溶解培養基體積減小而降低。

【0266】 總體而言，觀測到某些調配物之釋放型態差異。

【0267】

其他結果

在溶解測試之後，觀測到樣品21、22及25沈澱。藉由XRPD評定樣品22及25沈澱物(資料未示出)。對於樣品25，XRPD展示化合物1部分再結晶。對於樣品22，一種無泊洛沙姆界面活性劑之調配物，XRPD展示沈澱物仍保持非晶形式。

【0268】 將乾燥摻合調配物中所用之結晶化合物1a、結晶化合物1b

及界面活性劑及崩解劑中之各者的XRPD圖案與部分再結晶樣品25之XRPD圖案相比。該比較指示樣品25之觀測到之結晶峰並不與調配物中所用之材料中之任一者之XRPD結晶峰相對應。不受理論束縛，樣品25峰可歸因於與來自活體外溶解培養基之IP SDI界面活性劑或SLS之相互作用。

【0269】

實例5

SDI調配物之藥物動力學研究

使用52%負載之SDI組合物與MCC-102或Pol 407及CCS組合來製備調配物以進行大鼠PK研究。SDI及賦形劑在摻合之前經30目篩網篩分。調配物中之各者(1公克)藉由使用研鉢及研杵輕柔乾式摻合來製備。製備調配物樣品29至33 (參見表25)及樣品34至39 (參見表26)用於PK研究。

表25

調配物SDI摻合物

樣品編號	% w/w	聚合物(% w/w)	MCC-102 ^c (% w/w)	CCS ^c (% w/w)	Pol 407 (% w/w)
29	52.2	PVP K30 (34.8)	10.0	3.0	N/A
30	52.2	HPMC E5 (34.8)	10.0	3.0	N/A
31	52.2	PVP K30 (34.8)	N/A	3.0	EP (10.0)
32	52.2	HPMC E5 (34.8)	N/A	3.0	EP (10.0)
33	52.2	HPMC E5 (26.1)	10.0	3.0	IP (8.7)

表26

調配物SDI摻合物

樣品編號	SDI樣品量 (% w/w)	Cpd 1 (% w/w)	聚合物(% w/w)	MCC-102 (% w/w)	CCS (% w/w)	Pol 407 (% w/w)
34	66.6	60% (40)	PVP K30 (27)	21.3	2.1	10.0
35	66.7	60% (40)	HPMC E5 (27)	30.3	3.0	0
36	33.3	60% (20)	PVP K30 (13)	54.2	2.5	10.0
37	33.3	60% (20)	HPMC E5 (13)	63.7	3.0	0
38	50	40% (20)	PVP K30 (30)	37.0	3.0	10.0
39	87.0	60% (52)	HPMC E5 (35)	10.0	3.0	0

【0270】 在表27中，52%負載之調配物藉由HPLC進行分析且發現

具有95%與100.6%之間的值。對於樣品34及36，由於PVP K30之聚結，故添加其他泊洛沙姆及SDI以保持用於1公克分批量之化合物1負載。樣品39受之影響比34更大。使用與先前所述相同之摻合方法。

表27

分析測定

樣品編號	平均值(%)	個別值(%)
29	96.7	98.4, 95.0
30	99.3	99.3, 99.3
31	98.5	98.5, 98.6
32	100.3	100.6, 100.1
33	98.3	98.6, 98.0
34	97.5	97.8/97.1
35	99.4	98.9/100.0
36	87.1	87.3/86.9
37	95.6	95.8/95.3
38	94.7	94.6/95.9
39	99.0	99.0/99.0

【0271】

實例6

SDI穩定性研究

SDI樣品27及28由結晶化合物1a使用用於樣品11至20相同的噴霧乾燥方法步驟及參數製造以用於長期穩定性研究(參見表28)。

【0272】 在製備(0小時時間)之後立即，藉由XRPD及DSC分析SDI樣品27及28。根據XRPD，兩種SDI樣品具有非晶形性質。表29中所示之DSC結果在10°C/min之加熱速率下獲得。

【0273】 對於穩定性研究，將各SDI樣品之鬆散粉末封裝於含有乾燥劑(MiniPax MultiSorb™乾燥封包1公克50/50 AC/SG)之雙內襯LDPE袋中。接著將LDPE袋置放於密閉HDPE瓶子中。

【0274】 將樣品在長期(25°C/60% RH)及加速(40°C/75% RH)穩定

條件下保溫。

【0275】術語「NO」表示「未觀測到」，且術語「ND」表示「未測定」。

表28

SDI組合物

樣品編號	Cpd 1 (% w/w)	聚合物(% w/w)	溶劑系統(% v/v)
1	60	PVP K30 (40)	DCM:EtOH-100 (80:20)
27	60	PVP K30 (40)	DCM:EtOH-95 (80:20)
28	60	HPMC E5 (40)	DCM:MeOH (87.5:12.5)

表29

DSC結果

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
1	149	0.4	NO	ND	-	-
27	110	0.43	NO	ND	205	-1.0
28	96/145	0.33/0.12	NO	ND	180/204/221	-0.37/-0.35/-0.37

【0276】

加速及長期穩定性

非界面活性劑SDI XRPD

【0277】使非界面活性劑SDI樣品3至10暴露於敞口HPDE容器中之40℃/75% RH。在一週及三週時間點，XRPD展示樣品3至10在0小時時間點在100計數之強度階無可偵測的結晶跡象(資料未示出)。在6週時間點，SDI樣品3至6 (含有PVP K30)展示結晶跡象。SDI樣品7至10 (含有PVP K90及HPMC E5)保持非晶形且在1000與100計數之XRPD強度階無可偵測的結晶跡象(資料未示出)。在12週時間點在100計數處獲得SDI樣品3至6及7至10之類似結果。

【0278】使非界面活性劑SDI樣品27及28暴露於密閉袋/HPDE容器中之25℃/60% RH及40℃/75% RH。在四週及八週時間點在兩種條件下，

在1000與100計數之強度階未觀測到SDI樣品27及28之XRPD圖案變化(資料未示出)。在12週時間點，對於SDI樣品28在25°C /60% RH與40°C /75% RH下，未觀測到XRPD圖案之變化。在12週時間點，對於SDI樣品27在25°C /60% RH下，未觀測到XRPD圖案變化。在12週時間點，對於SDI樣品27在40°C /75% RH下，XRPD圖案指示非晶形材料部分再結晶(資料未示出)。

【0279】 使SDI非界面活性劑組合物樣品12至20暴露於敞口HPDE容器中之40°C /75% RH。

【0280】 在3週40°C /75% RH時間點，對於樣品12、23、14、15、18及20，XRPD圖案指示非晶形材料顯著再結晶(資料未示出)。對於樣品17，發生微小結晶。對於樣品16及19，XRPD圖案展示組合物保持非晶形。

【0281】 在6週40°C /75% RH時間點，對於樣品16及19，XRPD展示組合物在1000與100計數之強度階保持非晶形(資料未示出)。

【0282】

非界面活性劑SDI DSC

表30至32中關於置放於敞口HPDE容器中且暴露於40°C /75% RH之SDI樣品3至10之樣品所示之DSC資料在10°C /min之加熱速率下獲得。

【0283】 所有SDI樣品展示若干隨時間推移之峰，在50%負載下使用PVP K30及HPMC E5之樣品具有新穎吸熱峰。峰強度(表示焓之總體增加)視穩定之時間長度、封裝(敞口/密閉容器)及穩定條件而增加。相對於PVP K30，HPMC E5之峰強度較低，表明非晶形式穩定性改良。

【0284】 術語「NO」表示「未觀測到」，術語「ND」表示「為測

定」，術語「NS」表示「樣品不可獲得」，且術語「D1」表示「高於170-180℃之降解」。

表30

3週打開蓋帽之DSC結果

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
3	NO	ND	NO	ND	86/144/196	-4.2/-77.2/-4.8
4	87	0.68	NO	ND	204/213	-6.4/-15.5
5	90	0.64	161	4.46	213	-33.1
6	130	0.35	167	58.8	95/220	-4.3/-45.8
7	83	0.54	NO	ND	151	-79.5
8	90	0.47	NO	ND	149/215	-16.0/-23.0
9	NO	ND	NO	ND	87/127/219	-3.2/-18.1/-1.3
10	NO	ND	NO	ND	90/106/222	-4.2/-1.4/-1.0

表31

6週打開蓋帽之DSC結果

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
3	91	0.29	NO	ND	150	-116.6
4	NS	NS	NS	NS	NS	NS
5	NO	ND	NO	ND	105/168/216	-14.8/-10.5/-29.1
6	NO	ND	183	71.8	100/120/222	-3.5/-2.8/-32.3
7	112	0.72	NO	ND	142	-62.5
8	95	0.42	NO	ND	128/217	-9.0/-25.7
9	NO	ND	NO	ND	93/136/157/219	-2.7/-5.3/-1.5/-1.3
10	149	0.07	NO	ND	94/118/221	-5.4/-1.8/-0.9

表32

12週打開蓋帽之DSC結果

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
3	NO	ND	NO	ND	87/101/128/196/235	-1.7/-2.3/-135.0/-15.6/-1.0
5	NO	ND	NO	ND	95/138/215	-3.6/-65.5/-31.5
9	NO	ND	NO	ND	87/157/218	-7.5/-27.6/-2.5
10	NO	ND	NO	ND	91/144/170	-6.8/-6.0/D1

表33

12週關閉蓋帽之DSC結果

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
3	NO	ND	NO	ND	85/96/120/198	-2.5/-1.2/-118.7/-9.9
5	NO	ND	NO	ND	95/148/215	-3.0/-37.6/-28.7

9	NO	ND	NO	ND	87/169/204/219/226	-6.0/-16.0/-0.3/-1.7/-0.5
10	NO	ND	NO	ND	92/139/180	-6.7/-11.7/D1

【0285】

非界面活性劑SDI DSC

【0286】 表34至36中所示之穩定性結果在敞口容器中在40℃/75% RH之條件下獲得。內相中包括界面活性劑會影響SDI穩定性，如藉由DSC峰之數目及強度所示。對於SDI樣品19，在3週時間點許多高於200℃之熱事件指示降解增加。對於在25℃/min(表34)或10℃/min (表35及36)之加熱速率下獲得之DSC熱分析圖，放熱及吸熱焓顯著增加。另外，SDI樣品13及15展示溫度低於40℃之熱事件。

【0287】 術語「NO」表示「未觀測到」，術語「ND」表示「未測定」且術語「D2」表示「高於190℃之降解」。

表34

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
16	NO	ND	123	21.8	224	-24.1
17	60	0.14	NO	ND	142/219	-17.4/-44.6
81	110	0.24	NO	ND	92/142/D2	-7.9/-5.9/D2

表35

3週打開蓋帽之DSC結果

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
11	NS	NS	NS	NS	NS	NS
12	NO	ND	NO	ND	48/124/208	-10.9/-100.7/-26.4
13	NO	ND	NO	ND	38/60/133	-3.6/-1.4/-125.2
14	NO	ND	NO	ND	43/149/205	-1.6/-138.0/-13.9
15	36	0.14	NO	ND	155	-148.0
16	130	0.14	NO	ND	86/160/200	-2.9/-56.5/-16.9
17	NO	ND	108	12.9	123/219	-17.3/-48.5
18	NO	ND	NO	ND	60/216	-1.4/-46.9
19	120	0.4	NO	ND	86/185/D2	-5.2/-12.1/D2
20	NO	ND	NO	ND	47/141	-9.1/-110.1

表36

6週打開蓋帽之DSC結果

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
78	NO	ND	179	1.5	90/149/199	-6.0/-46/-6.6
18	NO	ND	NO	ND	89/148/187	-6.9/-15.0/-16.3

【0288】

SDI組合物DSC

封裝於密閉HDPE瓶子中之含有乾燥劑之雙內襯LDPE袋中的指定s及t之SDI穩定性樣品在儲存於40℃/75% RH下之後2、4、8及12週的時間點(參見表37至41)及在儲存於25℃/60% RH下之後12週時間點(參見表42)下進行分析。

【0289】 對於SDI樣品28，40℃/75% RH下2週時間點之DSC與0週時間點之DSC類似。儲存於25℃/60% RH及40℃/75% RH下12週時間點之SDI樣品28樣品之DSC熱分析圖與0週時間點之DSC類似，但進一步儲存時儲存於40℃/75% RH下之彼等樣品的焓值略微增加。

【0290】 對於SDI樣品，吸熱轉變隨儲存時間增長而增加，且吸熱峰變換至較低溫度。在儲存於40℃/75% RH下之樣品中，轉變略微較高。

【0291】 SDI樣品t一般比SDI樣品28更穩定。術語「NO」表示「未觀測到」；術語「ND」表示「未測定」。

表37

0週之DSC結果

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
27	110	0.43	NO	ND	205	-1.0
28	96/145	0.33/0.12	NO	ND	180/204/221	-0.37/-0.35/-0.37

表38

2週之DSC結果

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
27	106	0.32	NO	ND	190/207	-16.2/-4.8
28	87/185	0.4/0.16	NO	ND	219	-0.41

表39

4週之DSC結果

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
27	106	0.23	NO	ND	165/175/206	-8.7/-16.3/-6.4
281	156	0.14	NO	ND	92/180/220	-2.4/-1.2/-1.1

表40

8週之DSC結果

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
27	85/99	0.38/0.16	NO	ND	122/207	-31.4/-6.2
28	115	0.17	NO	ND	92/144/205/220	-5.2/-5.4/-0.7/-2.3

表41

12週之DSC結果

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
27	NO	ND	NO	ND	82/102/138/194/195	-0.6/-3.1/-82.9/-0.8/-4.4
28	NO	ND	NO	ND	93/151/220	-4.6/-5.1/-2.4

表42

12週之DSC結果

樣品編號	GTT	HC	Exo	Ey	Endo	Ey
27	87	0.37	NO	ND	141/206/231	-75.2/-9.7/-0.5
281	81/115	0.35/0.22	NO	ND	146/220/235	-6.5/-1.0/-0.5

【0292】

外觀

亦在3及6週時間點檢查儲存於40℃/75% RH下之SDI打開蓋帽樣品之外觀(參見表43)。觀測到SDI之顏色由白色粉末變為灰白色至黃色粉末，且SDI-界面活性劑樣品13、14、12、20及18伴隨聚結。自樣品12、15、12、20及21之顏色變化及聚結之程度呈遞減次序，樣品13具有最大之程度且樣品18具有最小之程度。樣品13、15及20在0週時間點具有放熱峰(參見表19)。一般而言，在6週之後在40℃/75% RH下在非界面活性劑SDI

樣品中未觀測到視覺顏色變化。

表43

SDI外觀

樣品編號	賦形劑(%)	3週	6週
75	PVP K30 (30)/Pol 407 (10)	淡黃色至灰白色，聚結物	相同
76	PVP K30 (30)/Gel 50/13 (10)	淡黃色，聚結物	相同
78	PVP K30 (38)/Gel 50/13 (2)	淡黃色，聚結物	相同
81	HPMC E5 (30)/Gel 50/13 (10)	灰白色，粉末	相同
83	PVP K30 (40)/Pol 407 (10)	灰白色，粉末	相同

【0293】

溶解性及含水量

在3週40℃/75% RH穩定性時間點在敞口HPDE容器中，評估樣品9及10之溶解性(參見表44)。在2、6及24小時在400 µg/mL及37℃之溶液中進行評估。與0週穩定性時間點之溶解性結果相比(參見表10)，溶解性不受儲存條件影響。

【0294】 在4週40℃/75% RH穩定性時間點在敞口HPDE容器中，藉由Karl FischerS滴定確定DI樣品之含水量(參見表45)。樣品9及10具有較低水分含量。

表44

SDI溶解性(µg/mL)

介質(於水中5%)	時間	72	73
SLS	TC	402.2	415.2
	2小時	320.7	328.0
	6小時	297.6	302.9
	24小時	235.1	224.1
Pol 407	TC	398.6	399.0
	2小時	362.3	321.5
	6小時	387.6	386.1
	24小時	398.3	394.9
Gel 50/13	TC	423.4	399.6
	2小時	406.4	374.1

	6小時	412.6	396.8
	24小時	412.6	397.6

表45

含水量

樣品編號	Cpd 1 (%)	聚合物	WC (%)
3	50	PVP K30	6.5
9	50	HPMC E5	2.5
10	70	HPMC E5	1.6

【0295】

分析、含水量及未知產物之值

一般而言，發現分析值(90-110%)、含水量及未知產物(亦即降解產物或相關物質)值(總計未知產物：≤2.0%；單一未知產物：≤0.2%)各在預計範圍內。對於SDI-界面活性劑樣品，一般發現未知產物之量增加。

【0296】 更特定言之，SDI-界面活性劑樣品17、18及19在敞口容器中在3週時間點在40℃/75% RH穩定性條件下之值(表46)、SDI-界面活性劑樣品16及19在敞口容器中在6週時間點下之值(表46)、SDI樣品27及28在密閉容器中在8週時間點下之值(表47)及非-界面活性劑SDI樣品4、5、9及10在敞口及密閉容器中在12週時間點之值(表48)各與0週時間點之值類似且在預計範圍內。

【0297】 如前所示，術語「敞口容器」係指將SDI置放於未封蓋高密度聚乙烯(HDPE)瓶子中。此外，如前所示，術語「密閉容器」係指將呈白色粉末狀之SDI置放於具有乾燥劑之聚乙烯(PE)袋中，在各袋之間置放封蓋之HDPE瓶子。

【0298】 如表47中所示，在0至12週之穩定性時間點在密閉容器中觀測到SDI樣品27及28在40℃/75% RH穩定性條件下之分析或未知產物值無相對變化。2週至12週之時期樣品27之含水量增加約2.0%且樣品28之含

水量增加約1.0%。

【0299】 如表48中所示，在12月時間點在敞口及密閉容器中觀測到非界面活性劑SDI樣品3、5、9及10在40°C/75% RH穩定性條件下之未知產物值無變化。

【0300】 敞口容器中樣品3及5之相對分析及含水量值與密閉容器中之數值相比有變化。在12月時間點下在相同條件下，樣品3及5之此等值與樣品9及10之值相比亦有變化。

【0301】 術語「NT」表示「未測試」；術語「RRT」表示「相對滯留時間」。

表46
分析、含水量及未知物值(%)

測試	週	79	80	81	82
分析(%)	0	NT	NT	NT	NT
	3	NT	99.1	99.6	99.9
	6	97.9	NT	NT	100.1
水(%)	0	NT	NT	NT	NT
	3	NT	1.9	1.8	2.1
	6	1.9	NT	NT	1.9
總未知物(%)	0	NT	NT	NT	NT
	3	NT	0.39	0.37	0.41
	6	0.46	NT	NT	0.48
單一未知物(%)	0	NT	NT	NT	NT
	3	NT	0.14 (RRT: 0.33)	0.13 (RRT: 0.33)	0.14 (RRT: 0.33)
	6	0.19 (RRT: 0.34)	NT	NT	0.20 (RRT: 0.34)

表47
分析、含水量及未知物值(%)

測試	週	90	91
分析(%)	0	99.8	100.2
	2，在40/75下	99.8	100.0
	4，在40/75下	99.7	100.3
	8，在40/75下	99.8	101.2

	12，在40/75下	99.1	100.3
	12，在25/60下	99.7	101.0
水(%)	0	1.6	1.0
	2，在40/75下	1.6	1.0
	4，在40/75下	1.8	1.1
	8，在40/75下	3.4	2.0
	12，在40/75下	3.6	2.0
	12，在25/60下	2.8	1.6
總未知物(%)	0	0.11	0.11
	2，在40/75下	0.11	0.10
	4，在40/75下	0.07	0.07
	8，在40/75下	0.08	0.08
	12，在40/75下	0.06	0.05
	12，在25/60下	0.05	0.05
單一未知物(%)	0	0.03 (RRT: 0.86)	0.03 (RRT: 0.86)
	2，在40/75下	0.03 (RRT: 0.86)	0.02 (RRT: 0.86)
	4，在40/75下	0.02 (RRT: 1.16)	0.02 (RRT: 1.16)
	8，在40/75下	0.03 (RRT: 0.86)	0.03 (RRT: 0.86)
	12，在40/75下	0.01 (RRT: 1.16)	0.01 (RRT: 1.16)
	12，在25/60下	0.01 (RRT: 1.16)	0.01 (RRT: 1.16)

表48

分析、含水量及未知物值(%)

測試	週	3	5	9	10
分析(%)	0	NT	NT	NT	NT
	12 (敞口)	97.4	97.4	98.7	99.7
	12 (密閉)	95.6	95.6	98.9	99.3
水(%)	0	NT	NT	NT	NT
	12 (敞口)	4.3	4.3	2.8	1.9
	12 (密閉)	5.7	5.7	2.8	1.8
總未知物(%)	0	NT	NT	NT	NT
	12 (敞口)	0.11	0.11	0.11	0.11
	12 (密閉)	0.10	0.10	0.11	0.11
單一未知物(%)	0	NT	NT	NT	NT
	12 (open)	0.03 (RRT: 0.86)	0.03 (RRT: 0.86)	0.03 (RRT: 0.86)	0.03 (RRT: 0.86)
	12 (密閉)	0.03 (RRT: 0.86)	0.03 (RRT: 0.86)	0.03 (RRT: 0.86)	0.03 (RRT: 0.86)

【0302】

結果及論述

噴霧乾燥係製備含有非晶形化合物1及PVP K30或HPMC E5聚合物

之共同沈澱之SDI的便利技術。含有HPMC E5之SDI展示極佳產率，但具有PVP K30及PVP K90之彼等SDI分別因聚結及纖維形成而產率較低。

【0303】 所有沈澱之SDI樣品之XRPD圖案典型地指非晶形材料。在TGA中在高達125°C下未遇到顯著SDI重量損失。

【0304】 DSC熱分析圖展示視所用SDI調配物材料之量及類型而定85與105°C之間的玻璃轉變峰及158與224°C之間的熔融峰。

【0305】 對於化合物1負載70至80%之PVP K30 SDI，可見指示結晶之DSC放熱轉變。對於化合物1負載50%及60%之PVP K30 SDI，不可見可偵測的放熱轉變。

【0306】 對於PVP K90及HPMC E5 SDI，在所研究之化合物1負載下，不可見可偵測的放熱轉變。

【0307】 對於HPMC E5 SDI，DSC熱分析圖展示85與105°C之間的玻璃轉變峰及194與218°C之間的熔融峰。

【0308】 在SDI中使用PVP或HPMC聚合物及視情況選用之界面活性劑及所用溶劑系統之類型各展示對溶解性及化合物1負載具有影響。

【0309】 在具有諸如Gelucire 50/13、泊洛沙姆407 (Lutrol F127)或SLS之界面活性劑之5%水溶液中，系統使SDI保持於溶液中長達2小時。詳言之，對於PVP K30及PVP K90 SDI，存在界面活性劑使得於Gelucire 50/13及泊洛沙姆407中保持SDI濃度為約200至300 µg/mL，且於SDS中以一定程度保持。對於HPMC E5 SDI，所測試之5%界面活性劑水溶液(除泊洛沙姆188外)能夠使SDI濃度保持於約200至300 µg/mL。

【0310】 看起來為10% w/v、7.5% w/v及5% w/v噴霧乾燥溶液提供有利溶解性之溶劑系統分別包括DCM:DMSO (50:50)、DCM:DMSO

(65:35)及DCM:MeOH (87.5/12.5)。DCM:MeOH溶劑系統看起來為有或無界面活性劑之HPMC E5 SDI提供有利溶解型態。在HPMC E5 SDI所用之界面活性劑之中，泊洛沙姆407界面活性劑看起來提供有利的溶解型態。

【0311】 使用所述噴霧乾燥技術由聚合物及視情況選用之界面活性劑形成之SDI一般提供大於67%之產率。使用有或無界面活性劑之HPMC E5 (30-40% w/w)提供78至80%之產率及387至436 $\mu\text{g/mL}$ 之間的於界面活性劑水溶液中之溶解性濃度持續2與6小時之間的一段時間。對於具有諸如泊洛沙姆407或Gelucire 50/13之界面活性劑之PVP K30 SDI，濃度在225至446 $\mu\text{g/mL}$ 之間。

【0312】 化合物1負載100 mg之HPMC E5 SDI在禁食狀態模擬胃液介質中之活體外溶解展示80至90%之間的SDI在第一個小時溶解且保持穩定持續六小時。

【0313】 對於非界面活性劑SDI，在40°C/75% RH下在3週時間點，XRPD展示無可偵測的化合物1結晶峰。對於界面活性劑SDI，在相同時間點，所有PVP K30/Gelucire及PVP K30/泊洛沙姆SDI樣品(12至15)中及HPMC E5/泊洛沙姆SDI樣品17中可見再結晶峰。對於HPMC E5/Gelucire SDI樣品18，觀測到微小結晶峰。對於SLS SDI樣品16及19，在3及6週時間點之後化合物1保持非晶形。

【0314】 對於PVP K30及PVP K90 SDI樣品4、5、6及8，在化合物1負載>60%之情況下，作為DSC方法之結果，DSC熱分析圖在40°C/75% RH下在0週時間點展示熱誘發之結晶。

【0315】 對於HPMC E5 SDI樣品10 (70%負載)，在40°C/75% RH

下在3週時間點，與HPMC E5 SDI樣品9 (50%負載)之0週時間點相比，DSC展示與化合物1熔融對應之微小吸熱峰。

【0316】對於非界面活性劑SDI樣品，在40°C/75% RH下在6週之後，DSC展示無顯著變化。對於界面活性劑樣品，觀測到熱事件數目及強度增加。在3週40°C/75% RH穩定性時間點下，含有Gelucire及泊洛沙姆之界面活性劑SDI樣品的吸熱峰焓增加。對於SLS SDI樣品，在40°C/ RH下在3週之後，DSC展示25°C/min與10°C/min之加熱速率下高於200°C之熱事件，從而指示非晶形式降解，但在6週時間點未見等效物峰，極有可能係歸因於殘餘溶劑蒸發。對於Gelucire SDI樣品13及15，DSC展示低於40°C之穩定溫度下之熱事件，以及觀測到之SDI顏色變化。

【0317】SDI樣品在各種水溶液中之溶解性看起來未受40°C/75% RH穩定性條件影響，保持幾乎恆定。在40°C/75% RH下在4週時間點，與HPMC E5 SDI樣品9及10相比，PVP K30 SDI樣品3更吸濕(參見表45)。

【0318】對於敞口容器中之SDI樣品17、18及19，在40°C/75% RH下在0週時間點及在3週時間點，發現分析值、含水量及未知產物值符合規格。

【0319】對於敞口容器中之SDI樣品16及19，在40°C/75% RH下在0週時間點及在6週時間點，發現分析值、含水量及未知產物值符合規格。

【0320】對於密閉容器中之非界面活性劑SDI樣品27及28，在40°C/75% RH下在0週時間點及在2及4週穩定性時間點，發現分析值、含水量及未知產物值符合規格且無結晶跡象。

【0321】在6週時間點，DSC展示放熱及吸熱焓總體增加。PVP K30 SDI樣品27在XRPD圖案中展示結晶跡象，而PVP K90樣品7及HPMC

E5 SDI樣品28仍保持非晶形。在12週時間點獲得類似結果。

【0322】 60%化合物1負載下之SDI樣品27 (PVP K30)及樣品28 (HPMC E5)在40℃/75% RH下仍保持物理及化學穩定，(密閉於具有乾燥劑之PE袋中)，在25℃/60% RH與40℃/75% RH下持續長達3個月。在40℃/75% RH下在3個月時間點之後，如XRPD所示，SDI樣品27之晶體結構具有輕微變化，與1%之HPMC E5 SDI樣品28水分吸收相比，總水分增加2%。

【0323】

實例7

脂質膠囊製備

使用表49中所示之材料製備含有50 mg 化合物1之調配物樣品1膠囊 (20.00% w/w劑量負載)。術語「TCQ」表示理論膠囊量(mg)，每一膠囊中各材料之量。術語「TBQ」表示理論批量(kg)，成批產物中各材料之量。

表49

脂質調配物

材料	% w/w	TCQ	TBQ
篩分之化合物1 (穿過10目篩網)	2.667	20.003	2.0003
月桂基聚乙二醇-32甘油酯(Gelucire 44/14)，USP	49.869	374.018	37.4018
聚乙二醇15硬脂酸氫鹽，EP(Solutol HS-15)	47.458	355.935	35.5935
丁基化羥基甲苯NF，測試之NF/EP	0.006	0.045	0.0045
總計	100.000	750.001	75.0001

【0324】 為使能夠在分配之前熔融且消除所有固體塊，將各處於密閉容器中之Gelucire 44/14及Solutol HS-15置放於設定為70±5℃之校準之烘箱中持續最少8小時。將Olsa 150L夾套混合/均勻化鍋預熱至70±5℃持續約15分鐘之最小時間段，且Gelucire 44/14及Solutol HS-15各經由在真

空(在-0.10與-0.51巴之間)下與1吋底部粉末進入隔膜閥連接之 Vardex 1吋管道添加至鍋中。

【0325】 使用設定為 24 ± 12 RPM之錨式混合器(操作範圍：12-36 RPM)及設定為 50 ± 17 RPM之葉片式混合器(操作範圍：22-69 RPM)攪拌混合物約15分鐘之時段以獲得 $70\pm 5^{\circ}\text{C}$ 之溶液溫度。解除鍋真空，停止混合器且將丁基化羥基甲苯添加至溶液中。在先前各別設置下起始混合器且在 $70\pm 5^{\circ}\text{C}$ 之溫度下攪拌混合物約15分鐘之最小時間段或直至丁基化羥基甲苯溶解。獲得沖洗體積(3至8 kg)之溶液。

【0326】 化合物1經由在真空(在-0.10與-0.51巴之間)下與1吋底部粉末進入隔膜閥連接之 Vardex 1吋管道緩慢添加至鍋中 使用沖洗溶液沖洗管道及閥門，且使用設定為 1700 ± 1300 RPM之均質機混合器(操作範圍：400-3000 RPM)及設定為 24 ± 12 RPM之錨式混合器攪拌混合物。使真空增至-0.51與-1.02巴之間，且在所指示之各別設置下攪拌混合物最少8小時，同時維持溫度為 $70\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。

【0327】 將再循環泵及熱追蹤轉移軟管連接至三通閥。在溶液再循環之前加熱轉移軟管且保持 $70\pm 5^{\circ}\text{C}$ 之溫度 15 ± 0.5 分鐘之最小時間段。解除鍋真空，且同時維持 0.45 ± 0.25 巴之鍋壓力及 $70\pm 5^{\circ}\text{C}$ 之溫度，將溶液再循環且使用設定為 24 ± 12 RPM之錨式混合器及設定為 50 ± 17 RPM之葉片式混合器混合持續 60 ± 0.5 分鐘之最大時間段。當使用經配置用於100倍放大率級別下之偏光顯微術之Olympus BX40顯微鏡之第一次溶液樣品分析在至少3個區域中確定化合物1不存在晶體完全溶解時，停止混合及再循環。在第一次取樣存在晶體之情況下，將溶液混合且再循環持續第二個 60 ± 0.5 分鐘之最大時間段。在後續取樣存在晶體情況下，每次將溶液混合

且再循環 60 ± 0.5 分鐘之最大時間段，直至至少2次連續採樣確定不存在晶體。在取樣確定化合物1完全溶解之後，在先前各別設置及壓力下混合及再循環的同時，鍋溫度降至 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 之溫度。鍋溫度保持在 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 之溫度及 0.45 ± 0.25 巴之壓力下，同時使用設定為 20 ± 5 RPM之錨式混合器混合及再循環。

【0328】 準備膠囊液體填料(Shionogi品牌)以填充00號明膠膠囊且保持在在之溫度下 $\pm 5^\circ\text{C}$ 之溫度下約15分鐘之最小時間段，用之後用鍋本體溶液填充料斗。填充膠囊直至本體溶液耗盡，接著冷卻約15分鐘之最小時間段且適當儲存。製備封邊溶液且置放於設定為 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 之溫度的校準之烘箱中之密封容器中最少8小時。將封邊溶液置放於膠囊密封機(Shionogi品牌)中且保持於 $45 \pm 10^\circ\text{C}$ 之溫度下。在 125 ± 75 RPM之密封輥速度下將膠囊密封，接著適當儲存。

【0329】

實例8

臨床前活體內口服生物可利用性藥物動力學大鼠研究

【0330】 評估囊封之SDI調配物樣品28、29、30、32及囊封之脂質調配物樣品1經口投與大鼠後之暴露。如前述實例中所示，SDI調配物及脂質調配物根據各調配物中所用之材料預計其溶解特性不同。在此研究中確定SDI樣品相對於彼此及相對於脂質調配物樣品之口服生物可利用性。

【0331】 如實例5中所示，SDI樣品調配物膠囊含有52.2% w/w之化合物1。如實例7中所示，脂質調配物膠囊含有20% w/w之化合物1。兩種SDI樣品29及31各含有PVP-K30，且兩種SDI樣品30及32各含有HPMC E5，如實例5表25中所示。各SDI樣品與界面活性劑Pol 407 (SDI樣品31

及32)或與MCC-102 (SDI樣品29及30)摻合。在所有調配物中添加CCS作為崩解劑。

【0332】 向5組 雄性 史 泊 格 多 利(Sprague Dawley) Crl:SD大 鼠 (Charles River, Kingston, New York) (每組中n=4)投與各調配物之膠囊。為動物隨意提供正常食物及水。

【0333】 在70 kg人類中所投與之劑量與約350 mg相關，一種臨床相關劑量。投與之給藥量(mg)恆定，但因為動物體重不同，所以整個群組中劑量(mg/kg)不同。

【0334】 舉例而言，以每個動物1.5 mg給藥SDI調配物膠囊(對於平均300 g的動物，以約5 mg/kg計算)。接著在整個組中對個別劑量取平均值。根據個別動物之重量給藥脂質調配物膠囊之劑量，以提供5 mg/kg之遞送劑量。

【0335】 在指定時間點(給藥後0.5小時、1小時、3小時、6小時、9小時及24小時)獲得血漿樣品。在群組中使用SigmaStat 3.0藉由變異數分析(ANOVA)比較指定時間之血漿濃度及計算之藥物動力學參數。使用WinNonLin 5.2 (Pharsight Corporation, Carey NC)確定各個別大鼠之非室體藥物動力學參數，且接著在整個各給藥組中取平均值。

【0336】 圖3以時間函數展示各測試調配物之劑量標準化血漿濃度(最終第1、3及4組，n = 4，且最終第2及5組，n = 3)。計算在各時間點各動物之血漿濃度相對於劑量之比率，且接著在整個群組中取平均值。

【0337】 *指示9小時樣品結果之p值 < 0.05 (ANOVA，多重比較相對於脂質媒劑對照)。術語「C_p」表示「血漿濃度」，術語「DN」表示「劑量標準化」且術語「SD」表示「標準差」。

結果及論述

【0338】 達到最大濃度之時間($T_{\max}$)係給藥SDI調配物樣品後之約3小時及給藥脂質調配物後之約1小時。在給藥脂質調配物之大鼠中 $C_{\max}$ 係最高的。

【0339】 與PVP K30 SDI調配物相比，在HPMC E5 SDI調配物中生物可利用性趨於較高，但未獲得統計學上顯著的p值。與給藥PVP K30 SDI之群組(第1及3組)相比，給藥HPMC SDI之群組(第2及4組)展示略微較高的 $C_{\max}$ 及曲線下面積(AUC)。在外相中添加界面活性劑(Pol 407)看起來並不改良SDI調配物暴露。

【0340】 儘管與於SDI調配物中投與時相比，於脂質調配物樣品1中投與(例如脂質調配物包含50% w/v Gelucire® 44/14、50% w/v Solutol® HS及2.668% w/v 化合物1)時化合物1之暴露較高，但與20%劑量負載之脂質調配物相比，52.2%劑量負載之SDI調配物中之任一者的生物等效性表明當SDI以高劑量負載溶解於以下中時，相較於可變溶解性及沈澱SDI調配物顯著改良較高劑量負載調配物之溶解性及隨之而來的生物可利用性：基於脂質之調配物樣品2 (100% load；非晶形式，無聚合物)、3 (50%負載；PVP K30 SDI)、4 (60%負載；PVP K30 SDI)、5 (70%負載；PVP K30 SDI)、6 (80%負載；PVP K30 SDI)、7 (50%負載；PVP K90 SDI)、8 (70%負載；PVP K90 SDI)、9 (50%負載；HPMC E5 SDI)及10 (70%負載；HPMC E5 SDI)(參見表7、8及10及相關論述)。

【0341】

實例9

臨床前活體內口服生物可利用性藥物動力學大鼠研究

【0342】 評估囊封之SDI調配物樣品34、35、36、37及39及囊封之脂質調配物樣品38經口投與大鼠後之暴露。

【0343】 如表50中所示，使用化合物1a結晶形式與所列舉之聚合物及材料製備非晶形式。SDI調配物樣品根據本文實例中所述之程序進行乾式摻合。舉例而言，將POL 407與SDI在外相中摻合成顆粒。化合物1a之純度係86.1%，致使與每動物1.5 mg之目標劑量相比，向各動物投與1.3 mg劑量。術語「N/A」表示「不適用」。

表50
研究調配物

群組	劑量負載 (% w/w)	聚合物	% w/w	Pol 407 (% w/w)	MCC-102 (% w/w)	CCS (% w/w)
1	40	PVP-K30	27	10	21.3	2.1
2	40	HPMC E5	27	N/A	30.3	3.0
3	20	PVP-K30	13	10	54.2	2.5
4	20	HPMC E5	13	N/A	63.7	3.0
6	52.2	HPMC E5	35	N/A	10.0	3.0

【0344】 如表51中所示，使用劑量負載60%之非晶形SDI以與所列舉材料之混合物製備脂質調配物。術語「N/A」表示「不適用」。

表51
第5組脂質調配物樣品1

材料	劑量負載(% w/w)	% w/w
非晶形SDI	2.67	2.86
Gelucire® 44/14 (月桂鹽基聚乙二醇-32甘油酯USP)	N/A	49.87
Solutol® HS 15 (聚乙二醇-15-羥基硬脂酸酯EP)	N/A	47.46
總填充重量(四捨五入成整的mg數)		100

【0345】 向6組雄性史泊格多利Crl:SD大鼠(Charles River, Portage, Michigan) (每組中n=4)投與各調配物之膠囊。為動物隨意提供正常食物及水。

【0346】 舉例而言，以每個動物1.5 mg給藥SDI調配物膠囊(對於平

均250 g的動物，以約6 mg/kg計算)。接著在整個組中對個別劑量取平均值。根據個別動物之重量給藥脂質調配物膠囊之劑量，以提供5 mg/kg之遞送劑量。

【0347】 在指定時間點(給藥後0.5小時、1小時、3小時、6小時、9小時、24小時、32小時、48小時)獲得血漿樣品。在群組中使用SigmaStat 3.0藉由變異數分析(ANOVA)比較指定時間之血漿濃度及計算之藥物動力學參數。使用WinNonLin 5.2 (Pharsight Corporation, Carey NC)確定各個別大鼠之非室體藥物動力學參數，且接著在整個各給藥組中取平均值。

【0348】 圖4以時間函數展示各測試調配物之劑量標準化血漿濃度。計算在各時間點各動物之血漿濃度相對於劑量之比率，且接著在整個群組中取平均值。

【0349】 術語「 C_p 」表示「血漿濃度」，術語「DN」表示「劑量標準化」且術語「SD」表示「標準差」。

【0350】

結果及論述

在給藥脂質調配物之後 T_{max} 趨於最早，之後為40%及52%劑量負載之HPMC E5 SDI調配物。然而，當藉由ANOVA比較所有六個群組之 T_{max} 時，群組中之差異並不顯著。

【0351】 當比較六個群組中劑量標準化最大血漿濃度(C_{max})時，與第5組(脂質調配物)相比時第1組(40%劑量負載之PVP K30 SDI)顯著降低；其他群組中之 C_{max} 不顯著小於給藥脂質調配物之動物中所量測。

【0352】 儘管所有SDI調配物群組之劑量標準化AUC顯著小於第5組脂質調配物，如圖5中所示，但當於HPMC SDI調配物(20%、40%或

52.2%劑量負載)中投與時，化合物1之AUC血漿濃度一般高於PVP K30 SDI調配物中且在統計學上顯著(ANOVA；所有逐對多重比較程序；Holm-Sidak方法)。

【0353】舉例而言，第2組(40%劑量負載之HPMC E5 SDI)顯著高於第1組(40%劑量負載之PVP K30 SDI)；第4組(20%劑量負載之HPMC E5 SDI)顯著高於第1組(40%劑量負載之PVP K30 SDI)；第6組(52%劑量負載之HPMC E5 SDI)顯著高於第1組(40%劑量負載之PVP K30 SDI)；且第3組(20%劑量負載之PVP K30 SDI)大於第1組(40%劑量負載之PVP K30 SDI)。

【0354】在另一實例中，第1組及第2組(分別係40%劑量負載之PVP K30 SDI及40%劑量負載之HPMC E5 SDI)在藉由史都登氏t測試(Student's t-test)比較時，HPMC E5 SDI調配物之絕對及劑量標準化 $C_{\max}$ 值較高。一般而言，HPMC E5 SDI調配物暴露高於PVP K30 SDI調配物暴露，其中40%劑量負載之HPMC E5 SDI調配物具有最高暴露。

【0355】展示六個群組中之半衰期及平均滯留時間無顯著差異。其他比較並不達到顯著性。

【0356】

實例10

臨床前活體內口服生物可利用性藥物動力學食物影響研究

評估囊封之顆粒SDI調配物樣品40、41及42在經口投與禁食正常食物之大鼠或餵飼高脂肪食物之大鼠後之食物影響。

【0357】使用化合物1a結晶形式與聚合物製備非晶形式。將SDI調配物樣品40及41乾式摻合(皆無界面活性劑)且根據本文實例中所述之程序

粒化且囊封。詳言之，根據實例12之程序製備SDI調配物摻合物樣品42顆粒(有界面活性劑)。

【0358】 如表52中所示，向6組雄性史泊格多利Crl:SD大鼠(Charles River, Portage, Michigan) (每組中n=4)投與各調配物之膠囊。為各別群組中之動物提供高脂肪食物(34.9%脂肪)、正常食物(4.3%脂肪)。隨意供應水。

【0359】 高脂肪膳食中之脂肪百分比與通常用於人類臨床高脂肪膳食之彼等脂肪百分比類似(50-60%來自脂肪之卡路里；參見FDA Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, Food and Drug Administration, Rockville, MD)。

【0360】 關於六個群組，第1、3及5組餵飼正常食物兩天，禁食隔夜，之後投藥，接著使得在給藥之後進食四小時。第2、4及6組餵飼高脂肪食物兩天，且使得在投與之前隨意進食。

表52
研究調配物

群組	劑量負載(% w/w)	聚合物	% w/w
1	35	HPMC E5	23
2	35	HPMC E5	23
3	30	PVP-K30	20
4	30	PVP-K30	20
5	20	PVP-K30	60
6	20	PVP-K30	60

【0361】 以每個動物1.5 mg給藥膠囊(對於平均300 g的動物，以約5 mg/kg計算)。接著在整個組中對個別劑量取平均值。根據個別動物之重量給與脂質調配物膠囊之劑量，以提供5 mg/kg之遞送劑量。

【0362】 在指定時間點(給藥後0.5小時、1小時、3小時、6小時、9

小時、24小時、32小時、48小時)獲得血漿樣品。在群組中使用SigmaStat 3.0藉由變異數分析(ANOVA)比較血漿濃度差異之顯著性及計算之藥物動力學參數。使用WinNonLin 5.2 (Pharsight Corporation, Carey NC)確定各個別大鼠之藥物動力學參數，且接著在整個各給藥組中取平均值。藉由史都登氏t測試使用Excel，在餵飼與禁食狀態之間，比較指定時間之血漿濃度及計算之藥物動力學參數。

【0363】 圖5以時間函數展示餵飼動物中各測試調配物之劑量標準化血漿濃度。計算在各時間點各動物之血漿濃度相對於劑量之比率，且接著在整個群組中取平均值。

【0364】 圖6以時間函數展示禁食動物中各測試調配物之劑量標準化血漿濃度。計算在各時間點各動物之血漿濃度相對於劑量之比率，且接著在整個群組中取平均值。

【0365】 術語「 C_p 」表示「血漿濃度」，且術語「SD」表示「標準差」。

【0366】

結果及論述

【0367】 此研究中所用之SDI調配物之藥物動力學參數不顯著不同，如各動物之AUC所定義。另外，餵飼組之間暴露無顯著差異。

【0368】 對於囊封之HPMC E5 SDI調配物，在餵飼與禁食組之間暴露及食物影響無顯著差異。

【0369】 比較禁食動物中之暴露，囊封之HPMC E5 SDI調配物之暴露高於30%劑量負載之PVP K30 SDI調配物之暴露。

【0370】 對於20%與30%劑量負載之囊封之PVP K30 SDI調配物，

餵飼動物中之暴露顯著高於禁食動物中之暴露，如藉由劑量標準化C_{max}及AUC所量測。

【0371】 比較20%及30%劑量負載之PVP K30 SDI調配物之暴露，30%劑量負載調配物之暴露顯著低於20%劑量負載調配物之暴露。然而，兩種劑量負載之PVP K30 SDI調配物展示顯著食物影響，如C_{max}所定義。

【0372】

實例11

臨床前活體內口服生物可利用性藥物動力學食物影響研究

【0373】 如表53中所製備，在經口投與五肽胃泌素治療之犬之後，將囊封之SDI調配物樣品A、樣品B、樣品C及樣品D (200 mg)之食物影響與囊封之脂質調配物樣品E (60 mg)相比。樣品A、B、C、D及E分別與表53中之第1至5組相對應。

【0374】 如表53中所示，劑量負載表示60% w/w SDI。向各犬投與之劑量係根據12 kg之平均動物重量(8至16 kg之範圍)。投與之實際劑量使用各個別動物之體重來計算。

表53

研究調配物

群組	膳食	給藥量 (mg)	劑量負載 (%)	劑量 (mg/kg)	聚合物(% w/w)
1	餵飼	200	35% ^d	16.6	HPMC E5 (23.3)
2	禁食	200	35% ^d	16.6	HPMC E5 (23.3)
3	餵飼	200	30%	16.6	PVP K30 (20)
4	禁食	200	30%	16.6	PVP K30 (20)
5	禁食	60	2.86%	5	50% Gelucire® 44/14: 50% Solutol® HS 15

【0375】 如表54中所示，各脂質調配物膠囊中之各材料示為每膠囊之量(Amt) (mg)及% w/w。

表54

脂質調配物

材料	Amt (mg)	% w/w
非晶形SDI	60	2.67
Gelucire® 44/14 (月桂鹽基聚乙二醇-32甘油酯USP)	1122	49.87
Solutol® HS 15 (聚乙二醇-15-羥基硬脂酸酯EP)	1068	47.46
總填充重量(四捨五入成整的mg數)	2250	100

【0376】 將各調配物之膠囊投與5組非未處理之雄性米格魯犬 (Beagle Dogs) (Stillmeadow Inc., Sugar Land, Texas) (每組中n=4)。在投與6 mg/kg五肽胃泌素(肌肉內)之前將餵飼與禁食(隔夜)之犬預處理40分鐘。餵飼犬在膠囊投與之前接受高脂肪罐裝飼料30分鐘。禁食犬在投與之後餵飼4小時。研究之前使所有犬適應高脂肪食物至少6天。

【0377】 因為禁食犬之胃的pH值在個別犬之中不同且可達到高達 pH 8.0 (Kararli, TT. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. Biopharm. Drug. Dispos. 1995, 16: 351-380 ; Akimoto M, Nagahata N, Furuya A, Fukushima K, Higuchi S, Suwa T. Gastric pH profiles of beagle dogs and their use as an alternative to human testing. Eur J Pharm Biopharm. 2000, 49:99-102)，所以用五肽胃泌素預處理之犬進行研究。禁食人類胃中之pH值係大致2(Kararli, 1995)。五肽胃泌素係激素胃泌素之類似物且刺激胃酸分泌，以使得胃pH值更表示禁食人類個體(Kararli, 1995 ; Akimoto等人, 2000)。然而，使用五肽胃泌素使模型標準化，減少歸因於個別犬之胃pH值差異的任何變化，且使胃pH值與人類更類似。五肽胃泌素之劑量(6 µg/kg，肌肉內，在口服給藥之前40分鐘)根據公佈之研究來使用(Kararli, 1995 ; Akimoto等人, 2000)。

【0378】 先前公佈之研究展示在餵飼相對於禁食犬之研究中使用高脂肪膳食可預測人類食物影響(Lentz KA, Quitko M, Morgan DG, Grace JE Jr, Gleason C, Marathe PH. Development and validation of a preclinical food effect model. J Pharm Sci. 2007, 96:459-472 ; Homer LM, Clarke CR, Weingarten AJ. Effect of dietary fat on oral bioavailability of tepoxalin in dogs. J Vet Pharmacol Ther. 2005, 28:287-291)。

【0379】 舉例而言，SDI調配物膠囊以200 mg給藥(對於平均10至15 kg的動物，以約6.7至約10 mg/kg計算)。

【0380】 在指定時間點(給藥後1小時、2小時、4小時、6小時、8小時、12小時及24小時)獲得血漿樣品。在群組中使用SigmaStat 3.0藉由變異數分析(ANOVA)比較指定時間之血漿濃度及計算之藥物動力學參數。使用WinNonLin 5.2 (Pharsight Corporation, Carey NC)確定各個別動物之非室體藥物動力學參數，且接著在整個各給藥組中取平均值。

【0381】 圖7以時間函數展示各測試調配物之平均血漿濃度。計算在各時間點各動物之血漿濃度相對於劑量之比率，且接著在整個群組中取平均值。

【0382】 術語「 C_p 」表示「血漿濃度」，且術語「SD」表示「標準差」。

【0383】

結果及論述

當投與使用PVP K30或HPMC E5之SDI調配物中之任一者及脂質調配物時，在禁食犬中化合物1之暴露較高。使用PVP K30 SDI之餵飼犬展

示暴露明顯降低，因此表明當使用PVP K30 SDI時食物影響存在。相比之下，在禁食或餵飼狀態下使用HPMC E5 SDI之化合物1之暴露出人意料地類似，因此表明當使用HPMC E5 SDI時避免食物影響。

【0384】

實例12

臨床活體內脂質膠囊口服生物可利用性食物影響研究

在健康成人志願者中在第1階段、隨機分組、安慰劑對照、遞增、單次劑量、安全性、耐受性、PK及食物影響研究中評估化合物1。化合物1提供於填充脂質之明膠膠囊中。研究之主要目標係確定安全達到藥理學活性目標血漿濃度(如由異種移植研究所確定且適合用於後續多劑量研究之化合物1之劑量範圍。

【0385】 研究中之個體登記入2個階段中。在第1階段中，將40個個體加入5個具有8個個體之群組中，各群組接受劑量0.03、0.1、0.3、1及3 mg/kg之相繼增高之單次劑量之化合物1。在一群組內，6個個體(3個雄性及3個雌性)接受化合物1，且2個個體(1個雄性及1個雌性)接受安慰劑。將其他12個個體(6個雄性及6個雌性)登記入第2階段以評估食物對化合物1之PK的影響。

【0386】 在研究之第1與2階段期間，在基線及在投與研究藥物之後72小時內反覆地及另外在最後一次研究治療之後7天隨訪就診時收集關於不良事件、生命徵象、血液計數、凝血評定、血液化學測定、尿檢及ECG之資料。在第1與2階段中，在多個時間點收集用於評定血漿化合物1濃度之血液樣品。化合物1濃度使用LC-MS/MS進行分析，對人類血漿進行驗證。在多個時間點收集用於量測血漿DHODH含量之血液。使用臨床驗證

之ELISA (R&D Systems)分析血漿DHODH濃度。類似地，在多個時間點收集用於量測血漿VEGF-A含量之血液。使用臨床驗證之ELISA (R&D Systems)分析血漿VEGF-A濃度。

【0387】 按計劃，40個個體(20個雄性及20個雌性)完成其參與研究之第1階段，且12個個體(6個雄性及6個雌性)完成其參與研究之第2階段。個體年齡在20至55歲(第1階段)及18至52歲(第2階段)範圍內。其體重在51至98 kg (第1階段)及59至85 kg (第2階段)範圍內。

【0388】 化合物1一般具有良好耐受性且不存在嚴重藥物相關之不良事件。在第1階段中給藥之40個個體中，最頻繁的治療引發之不良事件為頭痛(8個個體中發作9次，所有接受化合物1)及噁心(5個個體發作5次，4個接受化合物1及1個接受安慰劑)。其他類型之不良事件發生於少於5個個體(10%)中 在第2階段期間，最頻繁的不良事件為頭痛(3個個體發作3次)及背痛(2個個體發作2次)；僅在單一個體中注意到其他不良事件。所有不良事件之嚴重程度均為1級，但其中在禁食狀態之接受1 mg/kg 化合物1之個體中在第2階段中有1個2級腹瀉病例。不良事件之發生、與研究藥物之關係及嚴重程度並非清晰地具有劑量依賴性，但頭痛數目可隨劑量而略有增加。在研究期間未出現死亡或嚴重不良事件。由於安全原因，並無個體提前終止研究。

【0389】 在兩個階段中，根據個體之體檢、生命徵象量測或ECG不存在安全問題。未觀測到血液學、凝血或化學參數有臨床上顯著的變化。類似地，不可見有臨床意義的尿檢異常。

【0390】 第1階段期間化合物1之平均血漿濃度-時間曲線示於圖8中。根據個體之餵飼或禁食狀態之化合物1之平均血漿濃度-時間曲線示於

圖9中。在約30分鐘停滯期之後化合物1呈現於血漿中。在劑量 ≥ 0.30 mg/kg下，化合物1濃度持續存在於血漿中72小時，且在3.0-mg/kg劑量下，在藥物投與之後168小時低濃度之化合物1仍顯而易見。在個體在高脂肪、高卡路里膳食之後接受藥物時，個體之平均 $C_{\max}$ 增加。在有或無食物之情況下，可安全達成動物腫瘤模型中所建立之目標血漿濃度。

【0391】 化合物1在血漿中之PK參數指示平均 $T_{\max}$ 在3至6小時範圍內。在第1階段期間， $C_{\max}$ 及AUC之平均值隨劑量不斷上升。平均 $C_{\max}$ 值之增加一般係劑量比例的。平均AUC₀₋₂₄值增加在某種程度上直至1.00-mg/kg劑量大於劑量比例，而在1.00-mg/kg至3.00-mg/kg劑量之轉變中小於劑量比例。終半衰期($t_{1/2\beta}$)在28至56小時範圍內。

【0392】 在第2階段中，僅在投與1 mg/kg 化合物1之前攝取高脂肪、高卡路里膳食會增加平均 $C_{\max}$ 約40%，但實質上並不改變其他PK參數。

【0393】 在第1階段期間，相對於雄性，雌性之 $C_{\max}$ 值略較高($p = 0.043$ ，ANOVA)，但AUC₀₋₂₄值無顯著不同。在第2階段期間，與雄性相比，雌性之 $C_{\max}$ 及AUC₀₋₂₄值較高(對於兩種比較， $p < 0.01$ ，ANOVA)。此研究中此等差異之相關性並不清楚，假定在後續第1階段多劑量研究中未觀測到類似性別相關差異(資料未示出)。

【0394】 在來自登記入3-mg/kg群組(在第1階段中)中之個體之血漿樣品中評估DHODH。在取樣時段過程中，化合物1群組中自基線之平均變化與安慰劑組中類似。

【0395】

實例13

PVP錠劑製備

使用表55中所示之材料製備用於以下中之摻合調配物樣品42：含有25 mg 化合物1 (20% w/w劑量負載)之調配物樣品42a錠劑、含有100 mg 化合物1 (20% w/w劑量負載)之調配物樣品42b錠劑及含有200 mg 化合物1之 (20% w/w劑量負載)之調配物樣品42c錠劑。

表55

PVP調配物摻合物樣品42

條目	材料	w/w %
A*	化合物1 SDI (Cpd 1:PVP 40:60)	50.0
B*	102型微晶纖維素NF	17.0
C	單水合乳糖80 NF	11.5
D	羥基乙酸澱粉鈉NF	2.5
E	硬脂酸鎂NF	0.5
F**	102型微晶纖維素NF	7.0
G**	單水合乳糖80 NF	7.0
H**	羥基乙酸澱粉鈉NF	2.5
I**	球粒泊洛沙姆188 NF	1.0
J**	膠態二氧化矽NF	0.5
K**	硬脂酸鎂NF	0.5
總計		100

* 在稱重步驟，視需要調節量以保持w/w %

**根據顆粒產量調節稱重量以保持w/w %

【0396】 稱重材料A至K且按以下次序使用配備有30目篩網之FitzMill篩分：A、C、D、E及B。將篩分之材料裝載於PK 1ft³ V-摻合器中且在25 RPM下混合約5分鐘之時段。所得乾燥摻合物使用輥壓機TFC-Labo在500 ± 100 psi之壓實壓力、約1.75 RPM之目標輥速度(在約1.25 RPM至約2.00 RPM範圍內)、約21 RPM之目標螺桿速度(在約16 RPM至約25 RPM範圍內)及約0.055吋之目標間隙厚度(在約0.05吋至約0.07吋範圍內)下粒化。收集未壓實粉末接著再循環回輥壓機料斗中。收集內相條

帶，接著使用配備有30目篩網之FitzMill減小成顆粒。根據顆粒產量調節材料F、G、H、I、J及K之重量以保持w/w %，接著使用配備有30目篩網之FitzMill按以下次序篩分：G、H、I、J、K及F。將篩分之材料裝載於PK 1ft³ V-摻合器中且在25 RPM下混合約5分鐘之時段。將鬆散粒化批料添加至PK 1ft³ V-摻合器中且在25 RPM下與篩分之材料混合約10分鐘之時段。

【0397】對於調配物樣品42a 25 mg錠劑，準備具有6 mm圓形標準凹形B-工具衝頭尺寸之Mini-Press II製錠機。壓製錠劑以獲得1250 mg之10個錠劑之平均目標重量(在約1188 mg至約1313 mg範圍內)、125 mg之目標個別錠劑重量(在約112.5 mg至約137.5 mg範圍內)、4.5 mm之目標個別厚度(在約3.5 mm至約5.5 mm範圍內)及5 kp之目標個別硬度(在約3 kp至約8 kp範圍內)。

【0398】對於調配物樣品42b 100 mg錠劑，準備具有11 mm圓形標準凹形B-工具衝頭尺寸之Mini-Press II製錠機。壓製錠劑以獲得5000 mg之10個錠劑之平均目標重量(在約4750 mg至約5250 mg範圍內)、500 mg之目標個別錠劑重量(在約450 mg至約550 mg範圍內)、5.7 mm之目標個別厚度(在約4.7 mm至約6.7 mm範圍內)及7 kp之目標個別硬度(在約5 kp至約9 kp範圍內)。

【0399】對於調配物樣品42c 200 mg錠劑，準備具有18.97×9.91 mm長方形標準凹形B-工具衝頭尺寸之Mini-Press II製錠機。壓製錠劑以獲得10000 mg之10個錠劑之平均目標重量(在約9500 mg至約10500 mg範圍內)、1000 mg之目標個別錠劑重量(在約900 mg至約1100 mg範圍內)、7.6 mm之目標個別厚度(在約6.6 mm至約8.6 mm範圍內)及13.5 kp之目標

個別硬度(在約11 kp至約16 kp範圍內)。

【0400】

實例14

臨床活體內PVP錠劑口服生物可利用性食物影響研究

在各種臨床試驗中，使用脂質調配物之化合物1安全型態展示，在各種給藥量(25 mg、50 mg、100 mg、125 mg及200 mg)中所測試及如上文所述製備之1.5 mg/kg劑量在直至(並包括)1000 mg之劑量(測試之最高單次劑量)下可接受。然而，在脂質調配物膠囊中可達成之化合物1劑量負載限制可以可接受之劑型量長期遞送之劑量強度，其中脂質調配物膠囊之各劑量需要每一劑量投與至少六個膠囊。

【0401】 在評估食物對PVP SDI調配物錠劑之生物可利用性之影響的臨床BA/BE (生物等效性/生物可利用性)研究中，使實例13中製備之PVP SDI調配物錠劑與實例7中所製備之脂質調配物膠囊相比。

【0402】 化合物1以單次劑量於脂質調配物膠囊中或以PVP SDI調配物錠劑投與。研究之主要目標為確定於2種調配物中投與之化合物1之比較性單次劑量PK及安全型態。研究亦旨在研究食物對PVP SDI調配物錠劑之PK及安全型態之影響。

【0403】 研究中之個體登記入3個階段。在第1階段中，24個個體隨機加入3個具有8個個體之群組中，其接受劑量0.5 mg/kg、1 mg/kg及2 mg/kg之於脂質調配物膠囊與PVP SDI調配物錠劑中之化合物1。在第2階段中，24個個體加入3個具有8個個體之群組中，各群組接受劑量400、800及1600 mg之相繼增高之劑量之於PVP SDI調配物錠劑中之化合物1。其他12個個體(6個雄性及6個雌性)登記入第3階段中在以化合物1以400

mg及1000 mg於PVP SDI調配物錠劑中投與時評估食物對化合物1之PK之影響。

【0404】 在研究段期間，在基線及在投與研究藥物之後72小時內反覆地及另外在最後一次研究治療之後7天隨訪就診時收集關於不良事件、生命徵象、血液計數、凝血評定、血液化學測定、尿檢及ECG之資料。在多個時間點收集用於評定血漿化合物1濃度之血液樣品。化合物1濃度使用LC-MS/MS進行分析，對人類血漿進行驗證。

【0405】 按計劃，24個個體(12個雄性及12個雌性)完成其參與研究之第1階段，24個個體(12個雄性及12個雌性)完成其參與研究之第2階段，且12個個體(6個雄性及6個雌性)完成其參與研究之第3階段。個體年齡在22至54歲(第1階段)、19至47歲(第2階段)及20至50歲(第3階段)範圍內。

【0406】 化合物1一般具有良好耐受性。整體安全型態與先前化合物1臨床研究中之觀察結果一致。在第1階段中，觀測到口乾、腹部不適、頭痛及腹瀉偶發發作；在第2階段中，觀測到噁心、厭食症及腹脹偶發發作；在第3階段中，觀測到眼部不適、鼻充血及咳嗽偶發發作。事件主要為輕度的。在研究期間未出現死亡或嚴重不良事件。

【0407】 在所有3個階段中，根據個體之體檢、生命徵象量測或ECG不存在安全問題。一般而言，未觀測到血液學、凝血、化學參或尿檢參數有臨床上顯著的變化。在第1階段中，1個在第1週接受2 mg/kg於脂質膠囊調配物中之化合物1的雄性個體在登記用於第2週研究時段時偶然發現具有3級血清肌酸激酶升高。考慮到可能導致肌酸激酶自肌肉釋放之劇烈活動的歷程，認為異常值不大可能與藥物相關。然而，作為預防措施，將該等個體排除在進一步參與研究之外。

【0408】 在脂質膠囊調配物之情況下第1階段期間之化合物1之平均血漿濃度-時間曲線與先前第1a階段研究中觀測到之血漿-濃度曲線類似。如圖10中所示，在整個3種投與劑量中，PVP SDI錠劑調配物展示平均 $C_{\max}$ 及 AUC_{0-24} 值分別為脂質膠囊調配物下所獲得之19%及18%。在固體調配物中較高劑量之化合物1的平均血漿濃度-時間曲線示於圖11中。在約30分鐘停滯期之後化合物1呈現於血漿中。化合物1濃度持續存在於血漿中72小時且在藥物投與之後168小時仍顯而易見。在個體在高脂肪、高卡路里膳食之後接受藥物時，個體之平均 $C_{\max}$ 增加，如圖12中所示。

【0409】 化合物1在血漿中之PK參數表明平均 $T_{\max}$ 在3至7小時範圍內。在第1階段期間，PVP SDI調配物錠劑中化合物1之相對生物可利用性之範圍在14至28%之間，指示在PVP SDI調配物錠劑與脂質調配物膠囊之間化合物1之生物等效性有顯著差異。在第2階段期間，當僅投與PVP SDI調配物錠劑時， $C_{\max}$ 及AUC之平均值隨劑量而上升。然而，平均 $C_{\max}$ 值增加並非劑量比例的(對於兩種比較 $p < 0.05$ ，ANOVA)。半衰期在38至65小時範圍內。亦證明，僅在第3階段中在投與400 mg或1000 mg 化合物1之前攝取高脂肪、高卡路里膳食會使平均 $C_{\max}$ 及AUC增加約100%。

【0410】

實例15

HPMC 50 mg錠劑製備

使用表56中所示之材料製備含有50 mg化合物1之調配物樣品43錠劑(33.33% w/w劑量負載)。

表56

50 mg錠劑調配物樣品43

條目	材料	w/w %
A*	化合物1 SDI (Cpd 1:HPMC E5 60:40)	55.55
B	微晶纖維素，NF (Avicel PH-102)	28.00
C*	單水合乳糖，NF (FlowLac 100)	10.95
D	交聯羧甲纖維素鈉，NF	4.00
E	膠態二氧化矽，NF	1.00
F	硬脂酸鎂，NF	0.40
G**	硬脂酸鎂，NF	0.10
總計		100

* 在稱重步驟，視需要調節量以保持w/w %

**根據顆粒產量調節稱重量以保持w/w %

【0411】序稱重材料A至G且按以下次使用配備有20目篩網之FitzMill在70%之速度下篩分：A、B、C、D及E。將篩分之材料裝載於PK 1ft³ V-摻合器中且在25 RPM下混合約5至約10分鐘之時段。材料F經由30目篩網手動篩分，接著添加至PK 1ft³ V-摻合器且在25 RPM下混合約2分鐘之時段。所得乾燥摻合物使用輥壓機TFC-Labo在1000 ± 100 psi之壓實壓力、2.5 RPM之目標輥速度(在2.00 RPM至3.00 RPM範圍內)、37.5 RPM之目標螺桿速度(在30.0 RPM至45.0 RPM範圍內)及1.0 mm之目標條帶厚度(在0.8 mm至1.3 mm範圍內)下壓實以形成條帶。收集未壓實粉末，接著經由30目篩網手動篩分且再循環回輥壓機料斗中。收集條帶，接著使用配備有20目篩網之FitzMill在70%之速度下減小成顆粒。材料G經由30目篩網手動篩分且裝載於具有鬆散粒化批料之PK 1ft³ V-摻合器中。材料在25 RPM下混合約2分鐘之時段。

【0412】準備具有9/32吋圓形標準凹形B-工具衝頭尺寸之Mini-Press II製錠機。壓製錠劑以獲得1500 mg之10個錠劑之平均目標重量(在約1425 mg至約1575 mg或約1425 mg至約1575 mg範圍內)、150 mg之目標個別錠劑重量(在約135 mg至約165 mg或約135 mg至約165 mg範圍

內)、3.8 mm之目標個別厚度(在約3.4 mm至約4.2 mm或約3.4 mm至約4.2 mm範圍內)及8 kp之目標個別硬度(在約4 kp至約12 kp或約4 kp至約12 kp範圍內)。

【0413】

實例16

HPMC 200 mg錠劑製備

使用表57中所示之材料製備含有50 mg化合物1之調配物樣品44錠劑(33.33% w/w劑量負載)。

表57

200 mg錠劑調配物樣品44

編碼	材料	w/w %
A*	化合物1 SDI (Cpd 1:HPMC E5 60:40)	55.55
B	微晶纖維素，NF (Avicel PH-102)	28.00
C*	單水合乳糖，NF (FlowLac 100)	10.95
D	交聯羧甲纖維素鈉，NF	4.00
E	膠態二氧化矽，NF	1.00
F	硬脂酸鎂，NF	0.40
G**	硬脂酸鎂，NF	0.10
總計		100

* 在稱重步驟，視需要調節量以保持w/w %

**根據顆粒產量調節稱重量以保持w/w %

【0414】 稱重材料A至G且按以下次序使用配備有20目篩網之FitzMill在70%之速度下篩分：B、C、D、E及F。將篩分之材料裝載於PK 1ft³ V-摻合器中且在25 RPM下混合約5至約10分鐘之時段。材料F經由30目篩網手動篩分，添加至PK 1ft³ V-摻合器且在25 RPM下混合約2分鐘之時段。所得乾燥摻合物使用輥壓機TFC-Labo在1000 ± 100 psi之壓實壓力、2.5 RPM之目標輥速度(在2.00 RPM至3.00 RPM範圍內)、37.5

RPM之目標螺桿速度(在30.0 RPM至45.0 RPM範圍內)及1.0 mm之目標條帶厚度(在0.8 mm至1.3 mm範圍內)下壓實以形成條帶。收集未壓實粉末，接著經由30目篩網手動篩分且再循環回輥壓機料斗中。收集條帶，接著使用配備有20目篩網之FitzMill在70%之速度下減小成顆粒。材料G經由30目篩網手動篩分且裝載於具有鬆散粒化批料之PK 1ft³ V-摻合器中。材料在25 RPM下混合約2分鐘之時段。

【0415】 準備具有15/32吋圓形標準凹形B-工具衝頭尺寸之Mini-Press II製錠機。壓製錠劑以獲得6000 mg之10個錠劑之平均目標重量(在約5700 mg至約6300 mg或約5820 mg至約6180 mg範圍內)、600 mg之目標個別錠劑重量(在約540 mg至約660 mg或約564 mg至約636 mg範圍內)、5.8 mm之目標個別厚度(在約5.4 mm至約6.2 mm或約5.5 mm至約6.1 mm範圍內)及14 kp之目標個別硬度(在約9 kp至約19 kp或約10 kp至約18 kp範圍內)。

【0416】

實例17

10 mg (樣品45)、25 mg (樣品46)及其他50 mg錠劑(樣品47)分別由每錠50 mg、125 mg或250 mg具有以上實例13之表55中所述相同的組成之PVP摻合物調配物，使用如以上實例15及16中對於50及200 mg錠劑所描述類似的輥壓程序製造。

【0417】 5 mg錠劑(樣品48)藉由輥壓以下表58中所示之12.5%化合物1 (40%)SDI調配物使用與實例15中針對50 mg錠劑所述類似的程序製造。將100 mg表58中所示之PVP摻合物用於各錠劑。

表58

用於5 mg輥壓錠劑之PVP摻合物

條目	材料	w/w %
A	化合物1 SDI (Cpd 1:PVP 40:60)	12.5
B	102型微晶纖維素NF	35.0
C	單水合乳糖80 NF	31.0
D	羥基乙酸澱粉鈉NF	2.5
E	硬脂酸鎂NF	0.5
F	102型微晶纖維素NF	7.0
G	單水合乳糖80 NF	7.0
H	羥基乙酸澱粉鈉NF	2.5
I	球粒泊洛沙姆188 NF	1.0
J	膠態二氧化矽NF	0.5
K	硬脂酸鎂NF	0.5
總計		100

【0418】 其他批料5 mg錠劑(樣品49)藉由直接壓實具有以下表59中所示組成之PVP摻合物製造。使用30目篩網將調配物之條目A至F篩分於一起且使用V-摻合器混合5分鐘。篩分最終成分硬脂酸鎂，添加至混合物中且再摻合2分鐘。將100 mg表59中所示之PVP摻合物用於各錠劑。

表59

用於5 mg直接壓實之錠劑的PVP摻合物

條目	材料	w/w %
A	化合物1 SDI (Cpd 1:PVP 40:60)	12.5
B	102型微晶纖維素NF	42.0
C	單水合乳糖80 NF	38.0
D	羥基乙酸澱粉鈉NF	5.0
E	球粒泊洛沙姆188 NF	1.0
F	膠態二氧化矽NF	0.5
G	硬脂酸鎂NF	1.0
總計		100

【0419】 壓製所有錠劑。5及25 mg錠劑用6 mm直徑圓形凹形工具壓製，而10及50 mg錠劑分別用5及8 mm直徑圓形凹形工具壓製。

【0420】 大於300種製造具有以上樣品45至49中之各者的錠劑。隨機選擇十種錠劑且評估外觀、重量、厚度、硬度、脆度及崩解時間。發現

該等錠劑之重量、厚度及硬度均勻，且未觀測到物理缺陷。含有50% SDI (樣品45-46)錠劑在9至18分鐘之間崩解，而含有12.5% SDI之彼等錠劑在一分鐘內崩解。

【0421】藉由將樣品儲存於瓶子中15℃、60%相對濕度下或在40℃、75%相對濕度下18個月對以上10 mg及50 mg錠劑(樣品45及47)進行穩定性研究。在1、3、6、9、12及18個月測試樣品。在樣品中之任一者中未觀測到降解產物或其他劣化跡象增加。在整個研究中所有樣本中之含水量保持低於4%。溶解型態亦基本上不變。

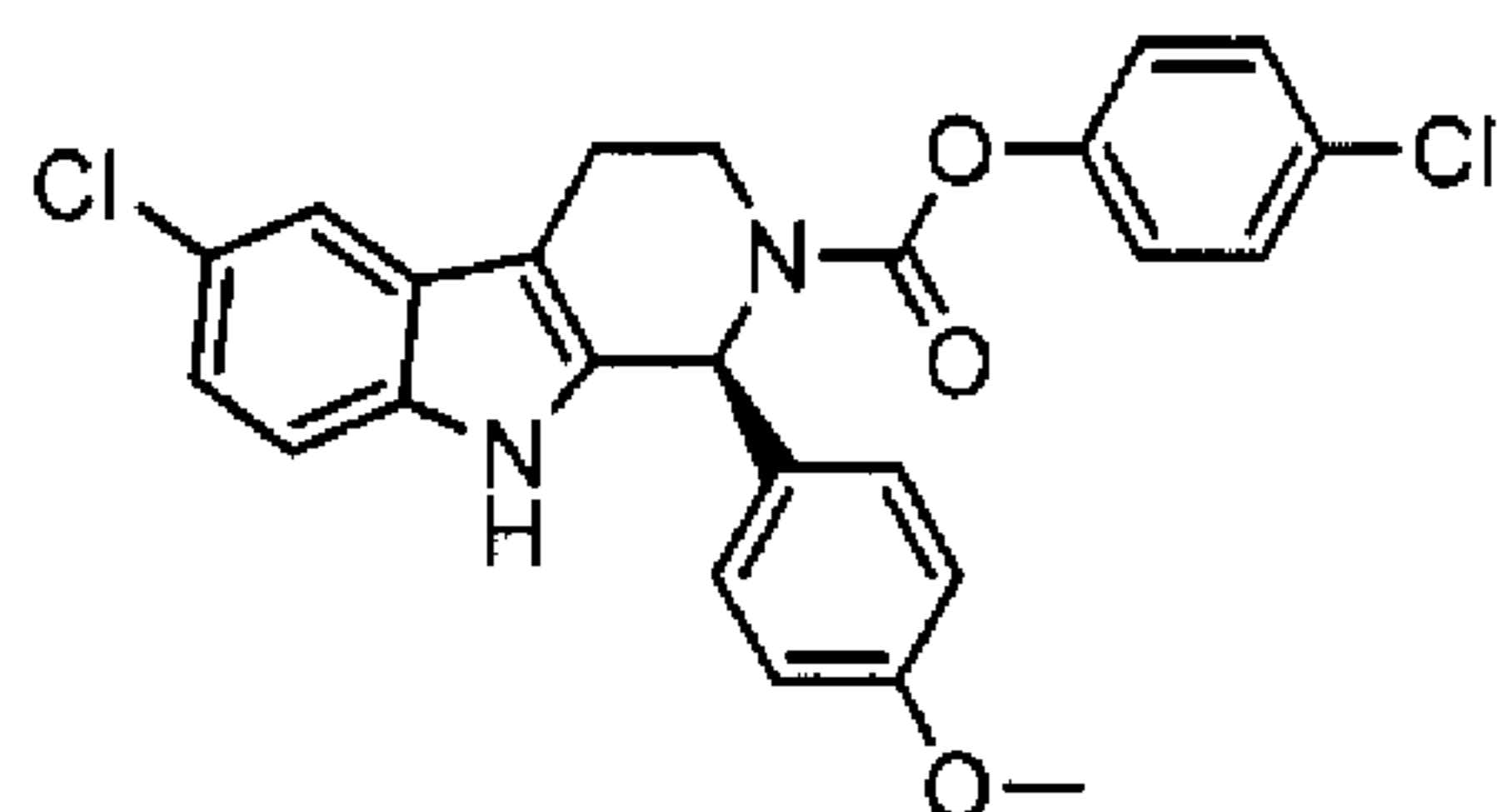
【0422】本發明之範疇不受本文所述之特定態樣限制。實際上，根據前文描述及附圖，除所述之修改之外，本發明之各種修改對熟習此項技術者而言將變得顯而易見。該等修改意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

【0423】本文中引用之所有參考文獻以全文引用的方式併入本文中，且用於所有目的，其引用的程度如同特定地且個別地將各個別公開案或專利或專利申請案為所有目的以全文引用的方式併入一般。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種噴霧乾燥中間體，其包含非晶形式之具有式(I)之化合物：



及聚合物，其中該聚合物係親水性聚合物。

【第2項】

如請求項1之噴霧乾燥中間體，其中該聚合物係聚乙烯吡咯啉酮或羥基丙基甲基纖維素。

【第3項】

如請求項2之噴霧乾燥中間體，其中該聚乙烯吡咯啉酮係聚乙烯吡咯啉酮K-30。

【第4項】

如請求項2之噴霧乾燥中間體，其中該羥基丙基甲基纖維素係羥基丙基甲基纖維素E5。

【第5項】

如請求項1之噴霧乾燥中間體，其中化合物1以該噴霧乾燥中間體重量計係40%。

【第6項】

一種用於製備如請求項1之噴霧乾燥中間體之方法，其包含以下步驟：將該形式之化合物1及聚合物共同溶解於溶劑系統中以形成液體分散液，接著藉由噴霧乾燥移除溶劑以提供呈固體分散體形式之中間體。

【第7項】

一種如請求項1之噴霧乾燥中間體之用途，其係用於製備醫藥組合物，該醫藥組合物包含該噴霧乾燥中間體與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑之緊密混雜物以提供選自錠劑或膠囊之口服劑型。

【第8項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1之噴霧乾燥中間體與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑之緊密混雜物以提供選自錠劑或膠囊之口服劑型。

【第9項】

如請求項8之醫藥組合物，其中化合物1以該組合物重量計係20%。

【第10項】

如請求項8之醫藥組合物，其中該口服劑型係錠劑。

【第11項】

一種如請求項8之醫藥組合物之用途，其中係以基於重量或固定劑量之給藥方案向個體投與有效量，其中該給藥方案維持目標血漿濃度。

【第12項】

一種如請求項8之醫藥組合物之用途，其係用於製造供治療有需要個體之選自由白血病及發炎疾病組成之群的病狀用之藥劑，該治療包含向該個體投與有效量之該藥劑。

【第13項】

如請求項12之用途，其中該藥劑係用於與食物投與。

【第14項】

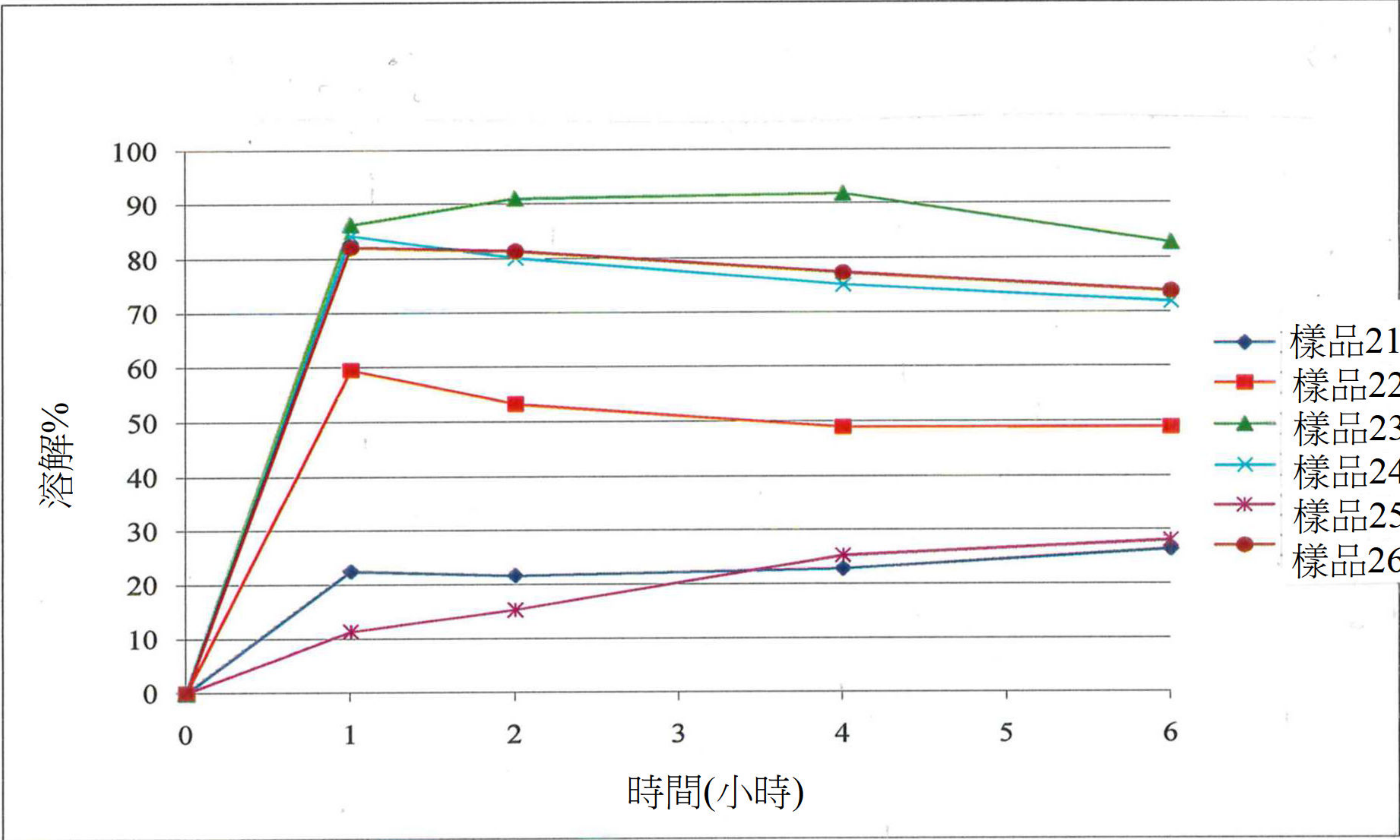
如請求項12或13之用途，其中該治療之病狀係選自由以下組成之群的白血病：急性或慢性白血病，其中該急性白血病係選自急性淋巴球性白

血病；急性骨髓細胞性白血病，其選自骨髓母細胞性、前髓細胞性、骨髓單核細胞性、單核細胞性或紅白血病性白血病；或骨髓增生異常性症候群；且其中該慢性白血病係選自慢性粒細胞性白血病；慢性顆粒球性白血病；慢性淋巴球性白血病；或毛細胞白血病；或真性紅血球增多症。

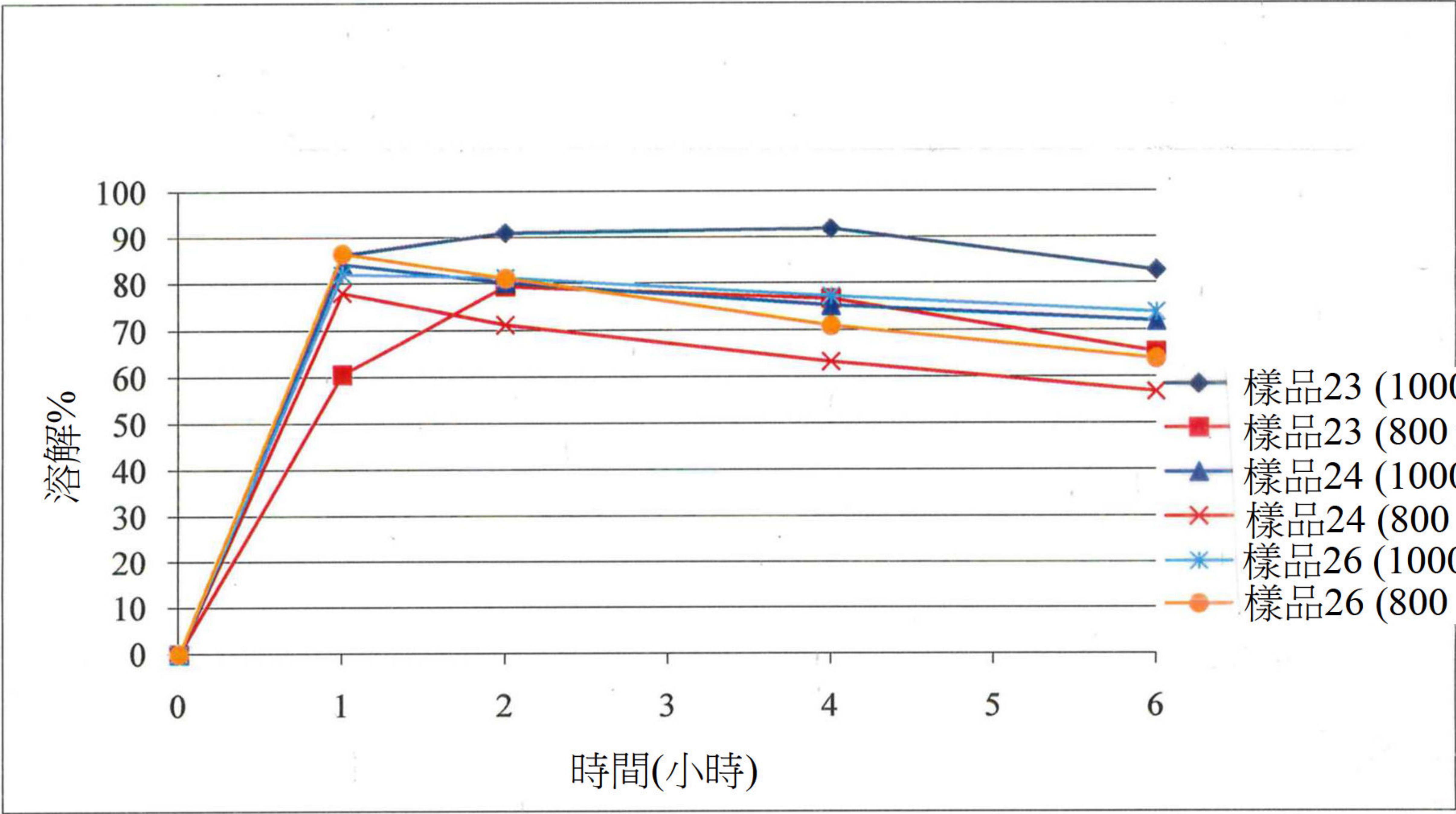
【第15項】

如請求項12或13之用途，其中該治療之病狀係選自由類風濕性關節炎及多發性硬化症組成之群的發炎疾病。

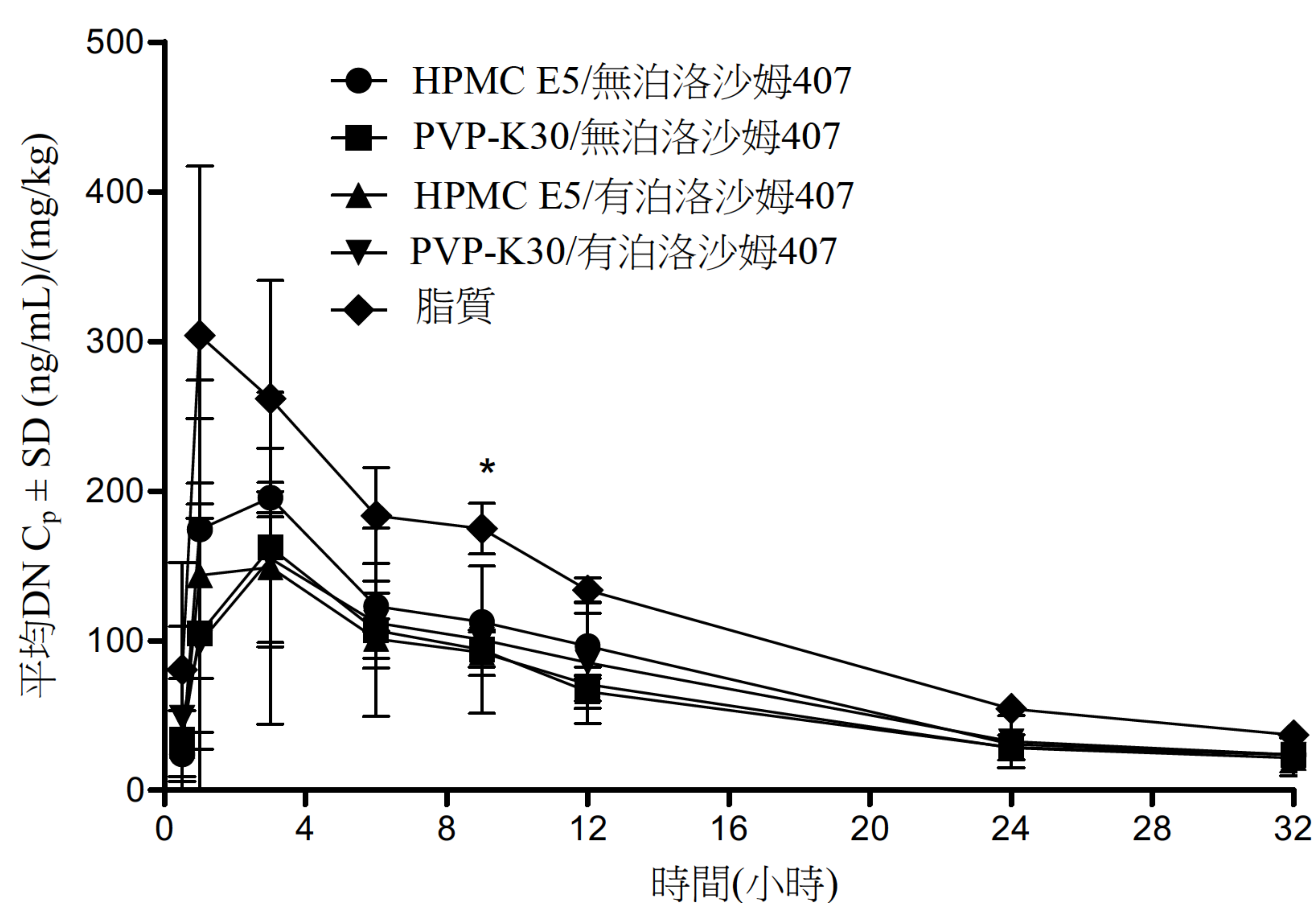
【發明圖式】



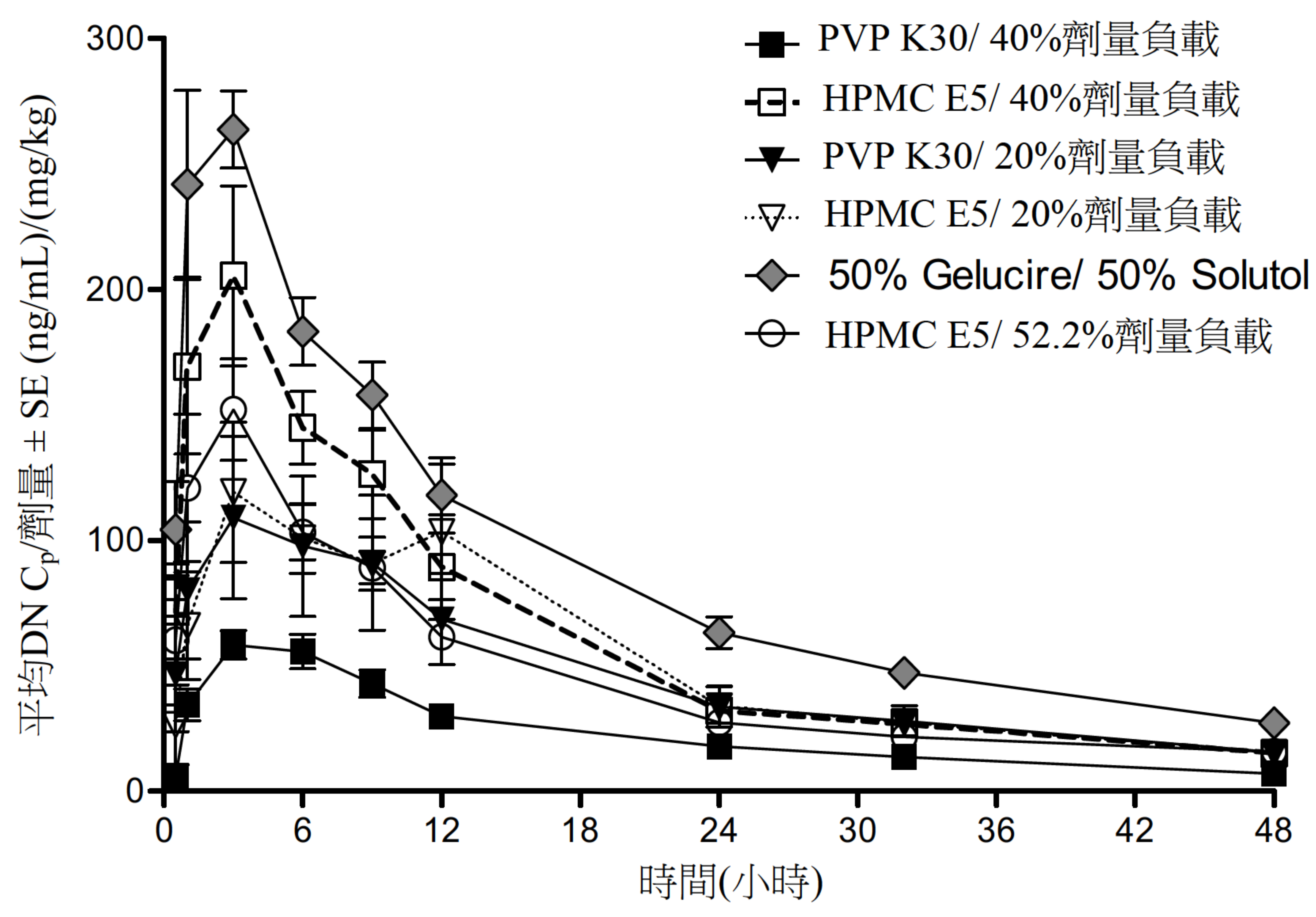
【圖1】



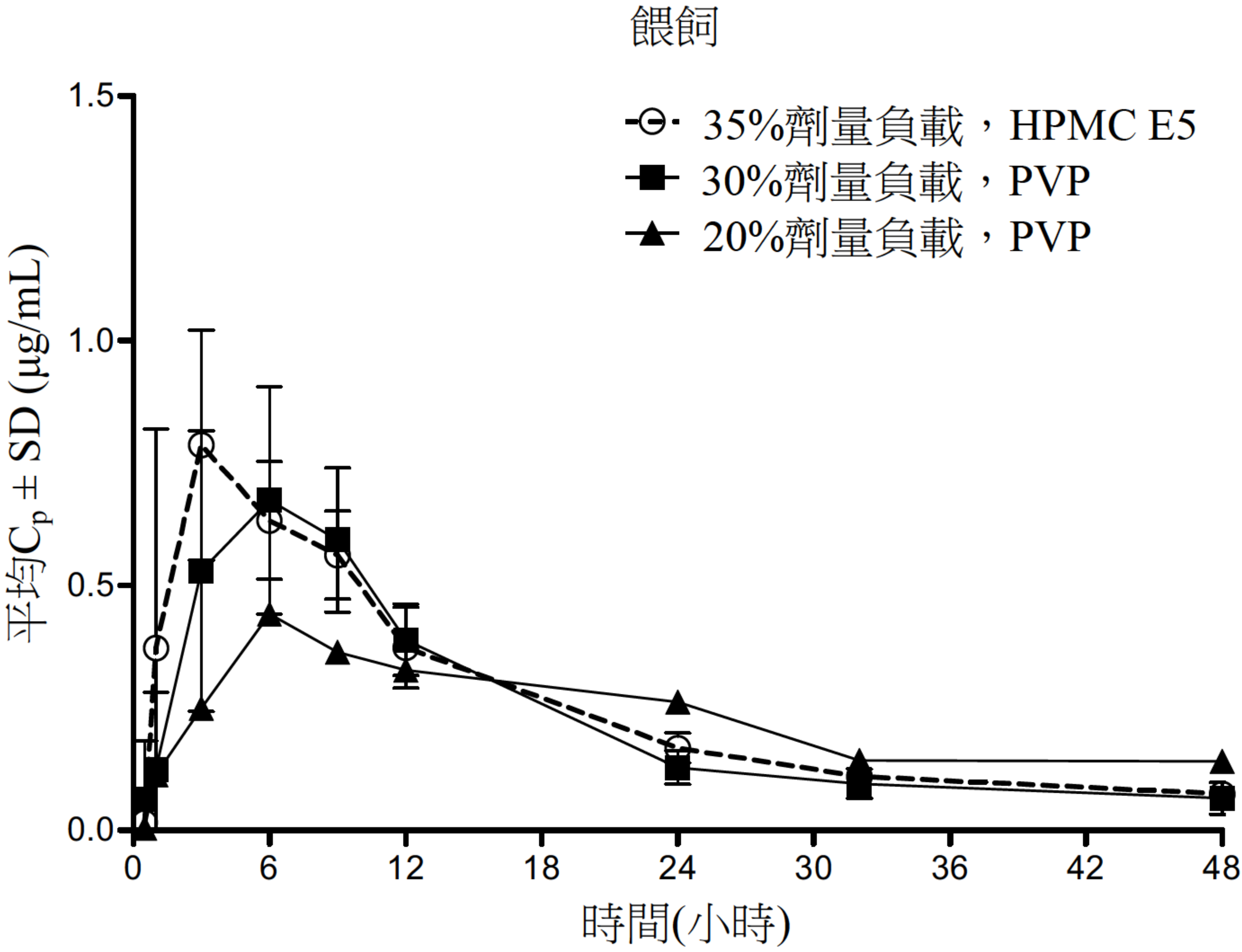
【圖2】



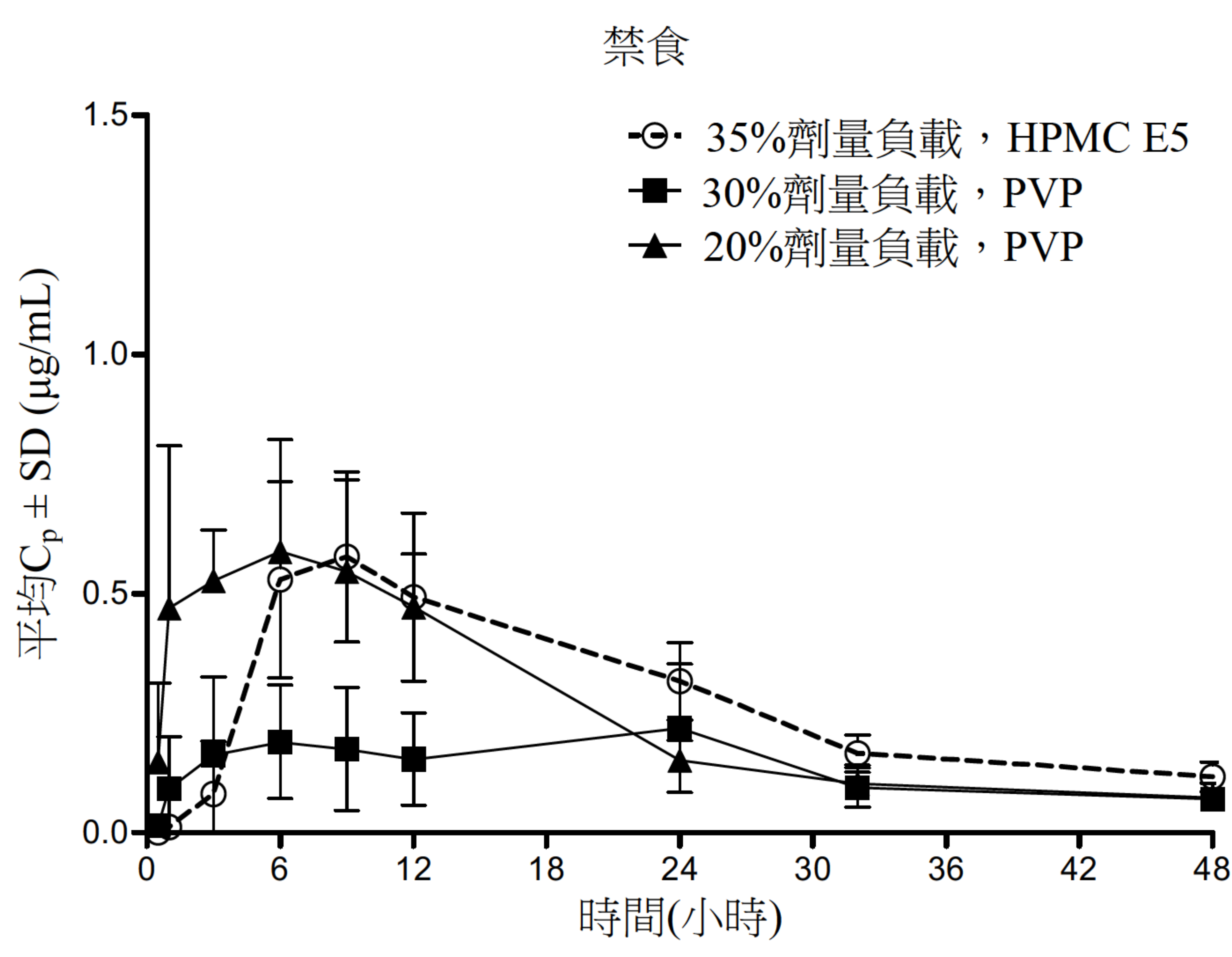
【圖3】



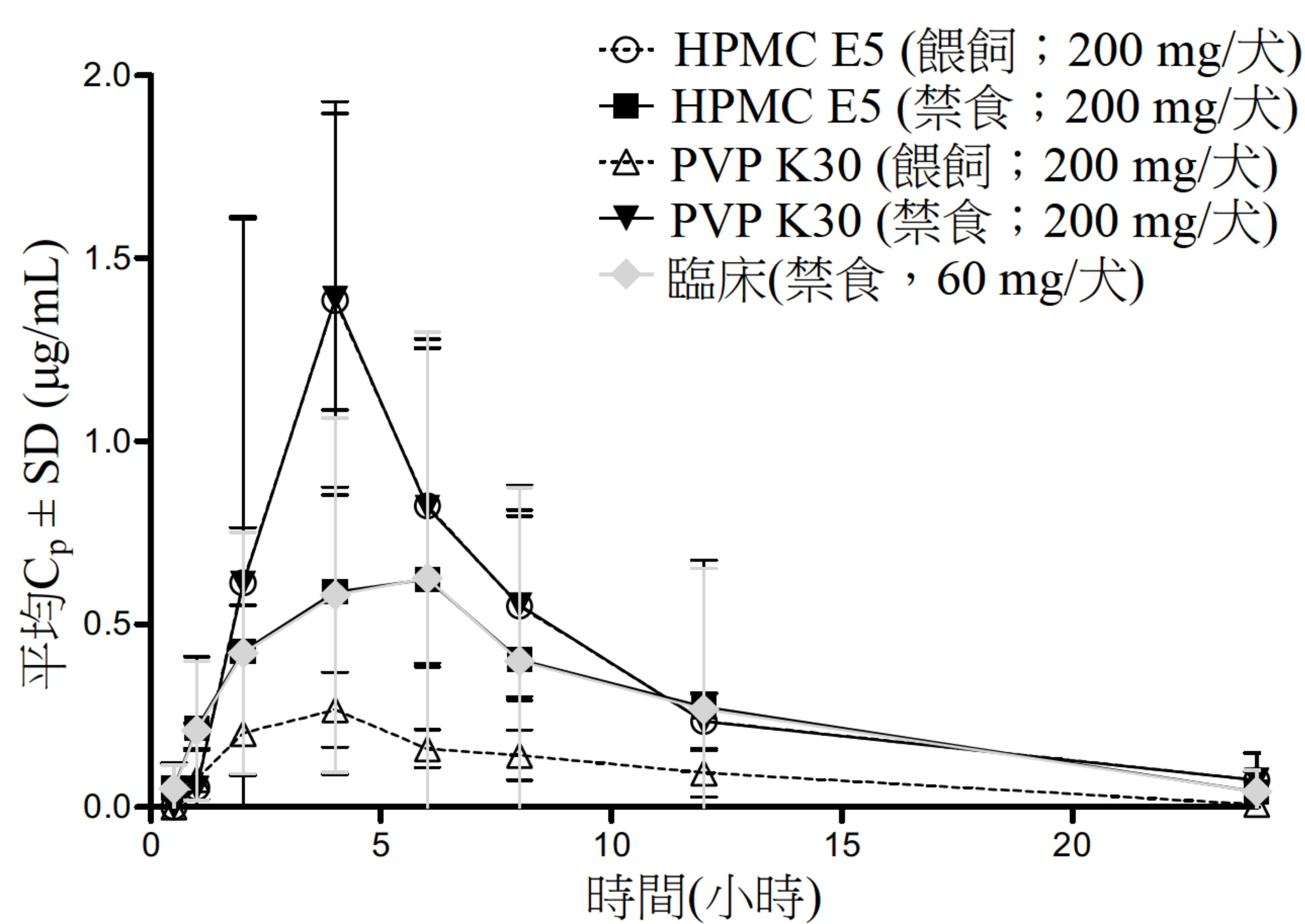
【圖4】



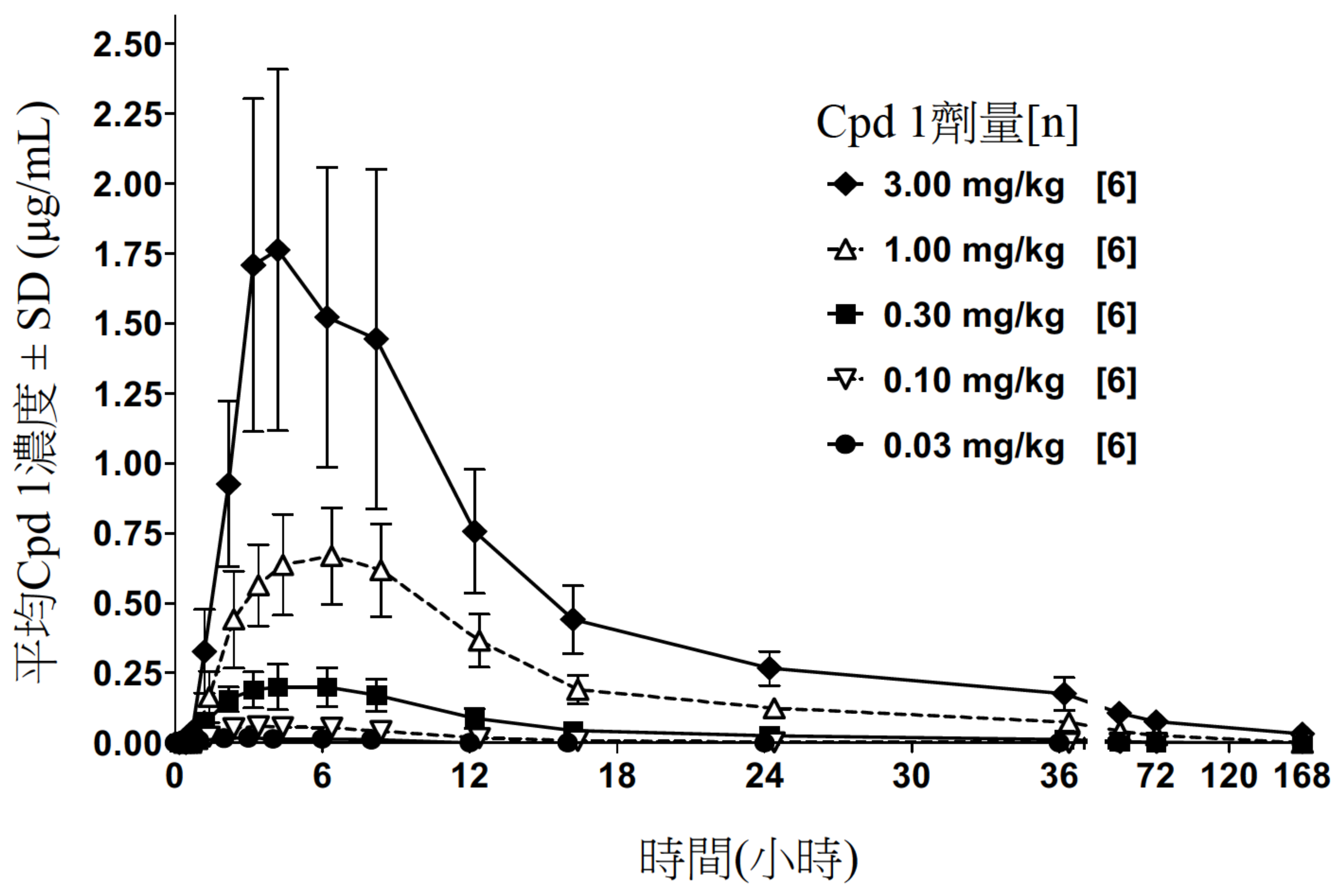
【圖5】



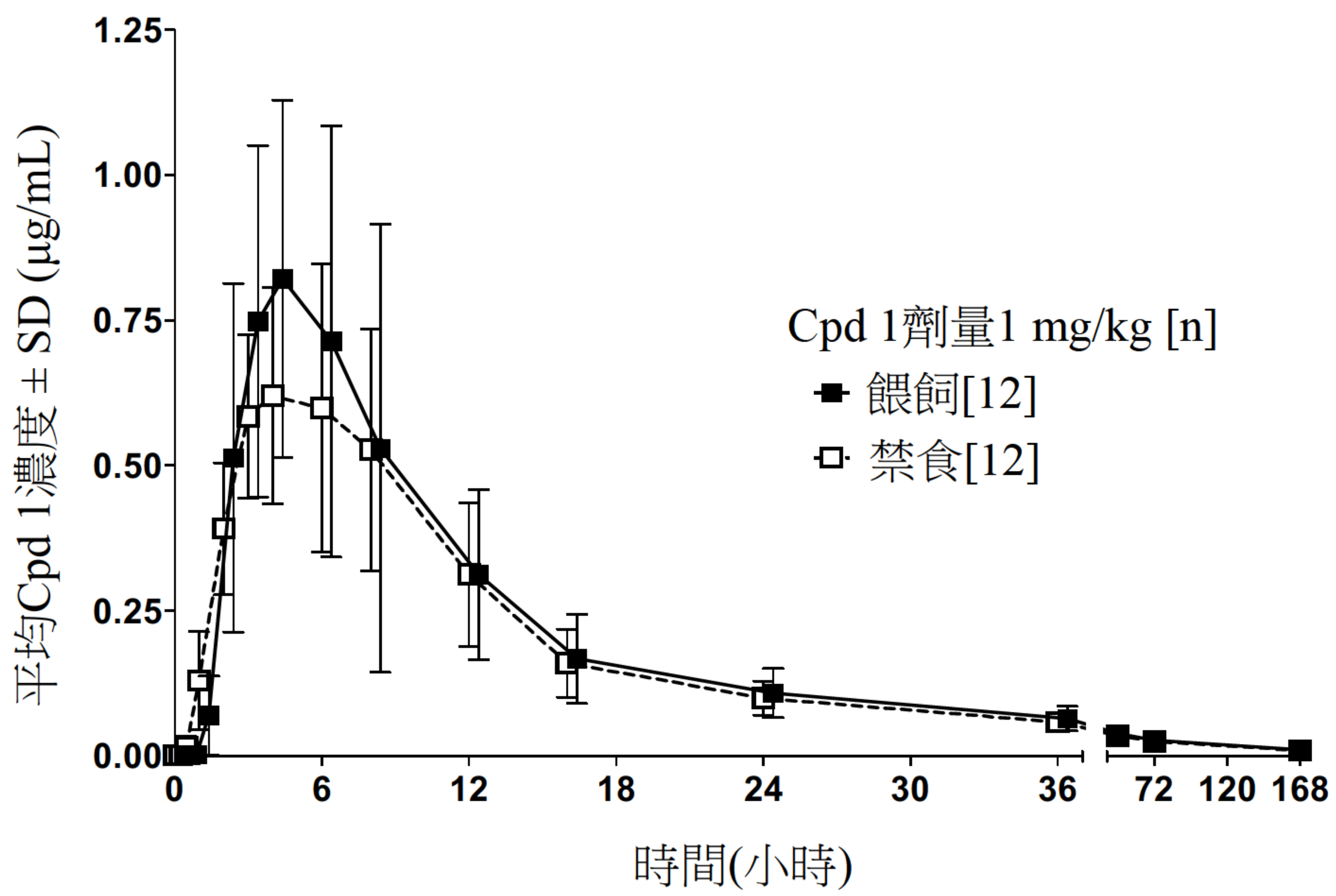
【圖6】



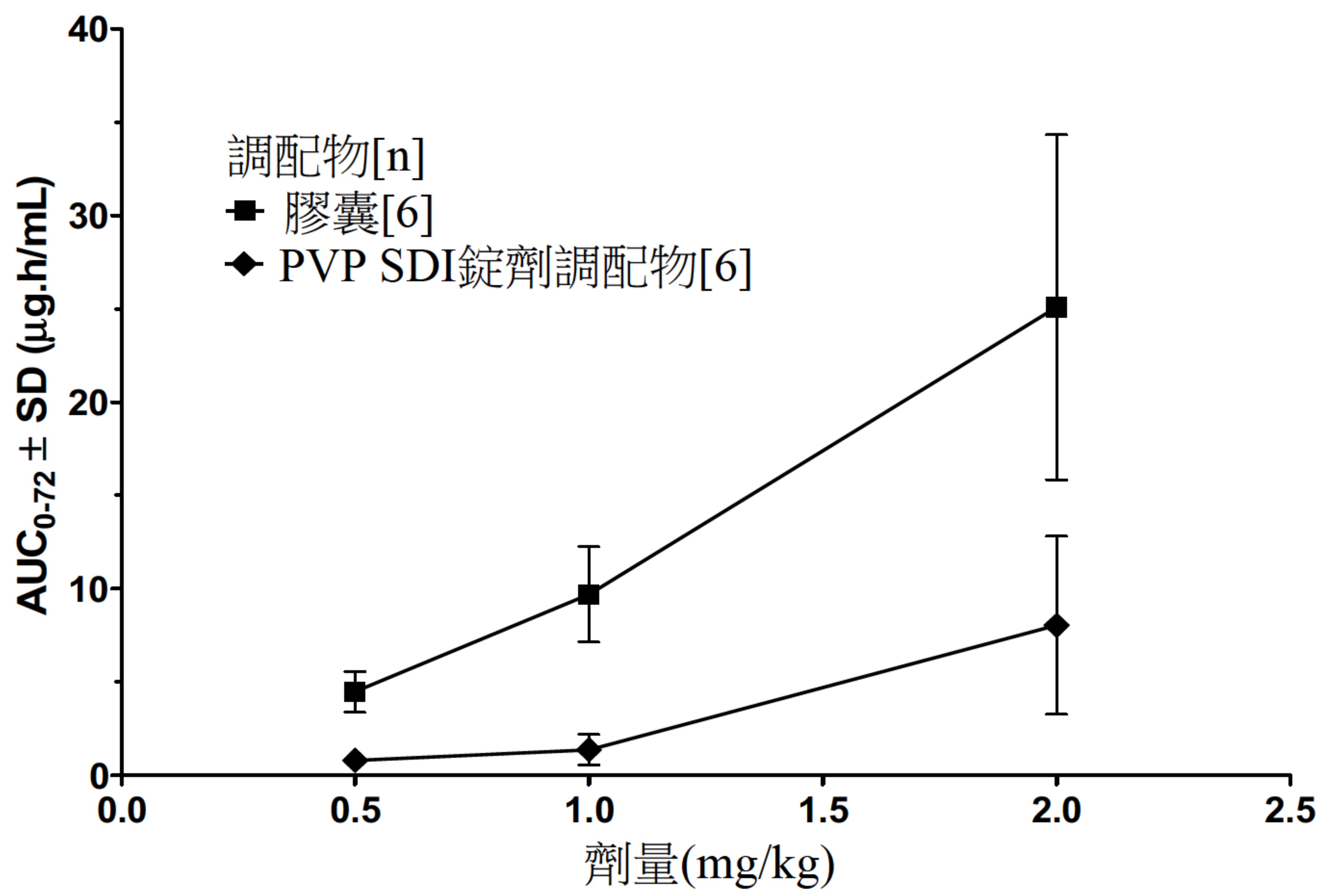
【圖7】



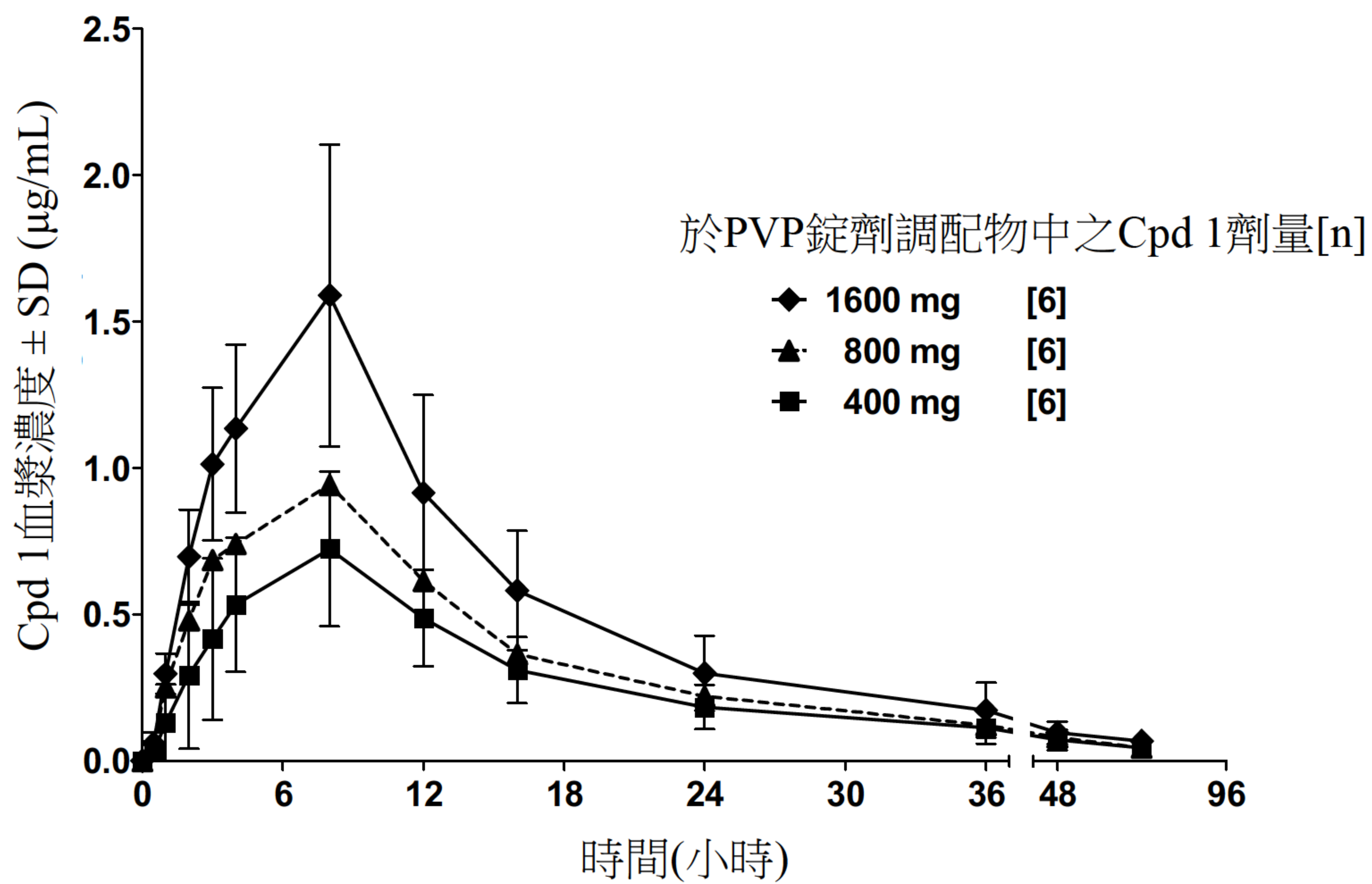
【圖8】



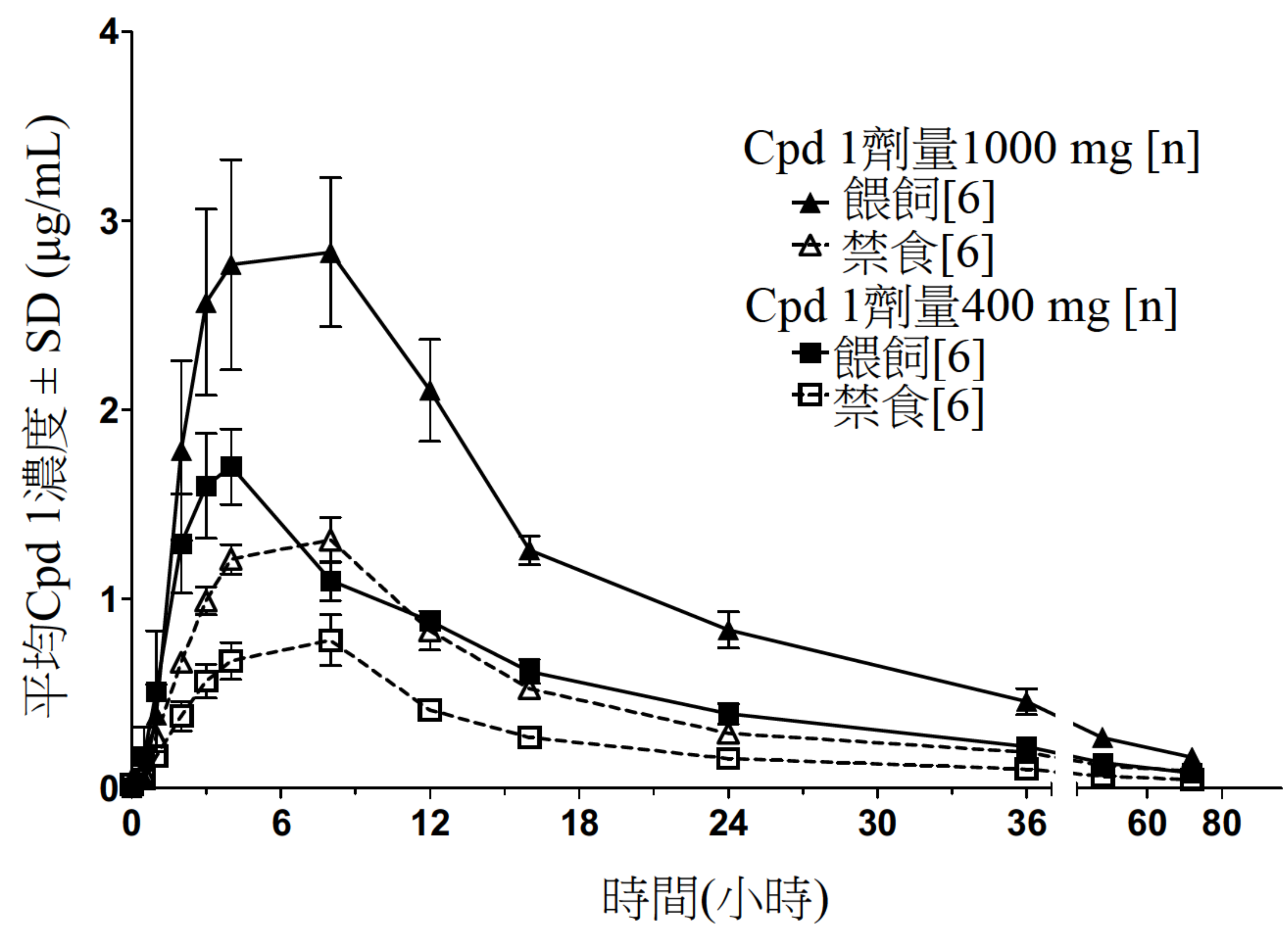
【圖9】



【圖10】



【圖11】



【圖12】